

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za remifentanil, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o interakciji s gabapentinoidima (gabapentinom i pregabalinom) dostupne iz kliničkih ispitivanja i literature, PRAC smatra da je interakcija između remifentanila i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) utvrđena. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže remifentanil.

S obzirom na podatke o interakcijama sa serotonergičkim lijekovima/serotoninskom sindromu dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući u jednom slučaju pozitivan *de-challenge* i *re-challenge*, PRAC smatra da je interakcija između remifentanila i serotonergičkih lijekova barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže remifentanil.

S obzirom na podatke o zlouporabi lijeka i ovisnosti o lijeku (poremećaj primjene opioida) te sindromu ustezanja dostupne iz literature i spontanijh prijava, kao i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja tog lijeka, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između primjene remifentanila i zlouporabe lijeka i ovisnosti o lijeku (poremećaj primjene opioida) te sindroma ustezanja utvrđena. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže remifentanil.

S obzirom na podatke dostupne iz kliničkih ispitivanja i literature o respiratornoj depresiji povezanoj s primjenom remifentanila izvan odobrene indikacije, i to za suzbijanje boli pri porodu, kao i s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja tog lijeka, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između primjene remifentanila za suzbijanje boli pri porodu i respiratorne depresije utvrđena. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže remifentanil.

S obzirom na podatke o aritmiji dostupne iz spontanijh prijava, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između primjene remifentanila i aritmije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže remifentanil.

S obzirom na podatke o kašlju dostupne iz kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava, PRAC smatra da je utvrđena uzročno-posljedična povezanost između primjene remifentanila i kašlja. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže remifentanil.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za remifentanil, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) remifentanil nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže remifentanil trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenja treba izmijeniti kako slijedi:

Zlouporaba lijeka

Kao i drugi opiodi, [naziv lijeka] može izazvati ovisnost.

Tolerancija i poremećaj primjene opioda (zlouporaba i ovisnost)

Opetovana primjena opioda može dovesti do razvoja tolerancije, fizičke i psihičke ovisnosti te poremećaja primjene opioda. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena opioda mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja poremećaja primjene opioda povećan je u bolesnika koji imaju poremećaj uzimanja opojnih sredstava (uključujući poremećaj uzimanja alkohola) u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (roditelji ili braća i sestre), trenutnih korisnika duhana ili bolesnika s drugim psihičkim poremećajima (npr. velikom depresijom, anksioznošću ili poremećajima osobnosti) u osobnoj anamnezi.

Prekid liječenja i sindrom ustezanja

Opetovana primjena opioda u kratkim vremenskim intervalima tijekom duljih razdoblja može dovesti do razvoja sindroma ustezanja nakon prekida liječenja. Simptomi nakon prekida primjene lijeka [naziv lijeka] ~~prekida primjene lijeka [naziv lijeka]~~, uključujući tahikardiju, hipertenziju i agitaciju, prijavljeni su manje često nakon naglog prestanka primjene lijeka, naročito ako je liječenje trajalo dulje od 3 dana. U prijavljenim se slučajevima korisnim pokazalo ponovno uvođenje lijeka i postupno smanjivanje doze infuzije. U bolesnika na mehaničkoj ventilaciji u jedinici intenzivnog liječenja ne preporučuje se primjenjivati lijek [naziv lijeka] dulje od 3 dana.

- Dio 4.5

Interakcije treba izmijeniti kako slijedi:

Sedativi poput benzodiazepina ili srodnih lijekova: Istodobna primjena opioda i sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresijskog učinka na SŽS. Doza i trajanje istodobne primjene trebaju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena opioda i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opiodima, respiratorne depresije i smrti.

Istodobna primjena remifentanila i serotonergičkih lijekova poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) ili inhibitora monoamino oksidaze (engl. *monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) može povećati rizik od razvoja serotoniniskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život. Potreban je oprez kod istodobne primjene MAOI inhibitora. Liječenje ireverzibilnim MAOI inhibitorima treba prekinuti najmanje 2 tjedna prije primjene remifentanila.

- Dio 4.6

Ovaj dio treba izmijeniti kako slijedi:

Porod

Nema dovoljno podataka da bi se mogla preporučiti primjena lijeka [naziv lijeka] tijekom poroda i carskog reza. Poznato je da remifentanil prolazi kroz placentarnu barijeru i da analozi fentanila mogu uzrokovati respiratornu depresiju kod djeteta. **Ako se remifentanil ipak primijeni, roditelj i novorođenče mora se nadzirati zbog mogućih znakova prekomjerne sedacije ili respiratorne depresije (vidjeti dio 4.4).**

- Dio 4.8

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Psihijatrijski poremećaji“ dodati sljedeću nuspojavu s učestalošću „nepoznato“:

sindrom ustezanja

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Srčani poremećaji“ dodati sljedeću nuspojavu s učestalošću „nepoznato“:

aritmija

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja“ dodati sljedeću nuspojavu s učestalošću „često“:

kašalj

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego primite lijek [naziv lijeka]

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika prije primjene remifentanila:

- ako ste Vi ili netko u Vašoj obitelji ikada zlorabili ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima koji se izdaju na recept ili ilegalnim drogama („ovisnost“)

- ako ste pušač

- ako ste ikada imali problema s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj ličnosti) ili ako Vam je psihijatar liječio neku drugu psihičku bolest.

Ovaj lijek sadrži remifentanil, koji pripada opioidnim lijekovima. Ponavljana primjena opioidnih lijekova protiv boli može smanjiti učinkovitost lijeka (naviknete se na njegove učinke). Također može dovesti do ovisnosti i zlouporabe lijeka, što može dovesti do po život opasnog predoziranja. Ako ste zabrinuti da biste mogli postati ovisni o lijeku [naziv lijeka], važno je da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

U nekim su slučajevima nakon naglog prekida primjene ovog lijeka, a naročito ako je liječenje trajalo dulje od 3 dana, prijavljeni simptomi ustezanja koji uključuju ubrzane otkucaje srca, visok krvni tlak i nemir (pogledajte i dio 4. Moguće nuspojave). Ako se kod Vas pojave ti simptomi, liječnik će Vam možda ponovno uvesti lijek i postupno smanjivati dozu.

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

Osobito je važno da obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- lijekove za srce ili krvni tlak, kao što su beta-blokatori ili blokatori kalcijevih kanala
- **lijekove za liječenje depresije, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) ili inhibitori monoaminooksidaze (engl. *monoamine oxidase inhibitors*, MAOI). Ne preporučuje se primjenjivati te lijekove istodobno s lijekom [naziv lijeka] jer oni mogu povećati rizik od serotoniniskog sindroma, koji može biti opasan po život.**

Istodobna primjena lijeka [naziv lijeka] i sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova povećava rizik od omamljenosti, otežanog disanja (respiratorne depresije), kome te može biti opasna po život. Stoga se njihova istodobna primjena može razmotriti samo ako nema drugih mogućnosti liječenja. **Istodobna primjena opioida i lijekova koji se koriste za liječenje epilepsije, živčane boli ili tjeskobe (gabapentin i pregabalin) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije te može biti opasna po život.**

Trudnoća i dojenje

Sigurnost ovog lijeka nije u potpunosti ustanovljena u trudnica. Ovaj lijek smije se davati trudnicama samo ako liječnik smatra da koristi za majku nadilaze moguće rizike za plod.

Ako dobijete ovaj lijek tijekom poroda ili neposredno prije djetetova rođenja, on može utjecati na djetetovo disanje. Vi i Vaše dijete bit ćete pod nadzorom zbog mogućih znakova prekomjerne pospanosti i otežanog disanja.

4. Moguće nuspojave

U dio 4. Moguće nuspojave treba dodati sljedeću nuspojavu s učestalošću „nepoznato“. Tekst u nastavku treba zamijeniti postojeći lokalno odobreni tekst o prekidu primjene lijeka [naziv lijeka] /mogućem sindromu ustezanja itd.:

Sindrom ustezanja (može se očitovati pojavom sljedećih nuspojava: ubrzanih otkucaja srca, visokog krvnog tlaka, nemira ili uznemirenosti, mučnine, povraćanja, proljeva, tjeskobe, zimice, nevoljnog drhtanja i znojenja)

U dio 4. Moguće nuspojave treba dodati sljedeću nuspojavu s učestalošću „nepoznato“:

neppravilni otkucaji srca (aritmija)

U dio 4. Moguće nuspojave treba dodati sljedeću nuspojavu s učestalošću „često“:

kašalj

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	13. ožujka 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	12. svibnja 2022.