

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a remifentalira vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a gabapentinoidokkal (gabapentin és pregabalin) való kölcsönhatásra vonatkozó, klinikai vizsgálatokból és a szakirodalomból származó adatokra, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a remifentanil és a gabapentinoidok (gabapentin és pregabalin) közötti kölcsönhatás megállapítható. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a remifentanilt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A szerotonerg szerekkel/szerotonin-szindrómával való kölcsönhatásokra vonatkozó, a szakirodalomból és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatok alapján, beleértve 1 esetben a pozitív de-challenge-t és re-challenge-t, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a remifentanil és a szerotonerg szerek közötti kölcsönhatás legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a remifentanilt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A szakirodalomból és a spontán jelentésekből származó, a gyógyszer- és kábítószerabúzusra, illetve függőségre (opioiddal való visszaélés), valamint az elvonási szindrómára vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve, valamint a plauzibilis hatásmechanizmusra tekintettel a PRAC úgy ítéli meg, hogy a remifentanil és a gyógyszer- és kábítószerabúzus, illetve függőség (opioiddal való visszaélés), valamint az elvonási szindróma közötti ok-okozati összefüggés áll fenn. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a remifentanilt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel a klinikai vizsgálatokból és a szakirodalomból származó, a szülési fájdalom off-label kezelése kapcsán kialakuló légzésdepresszióra vonatkozó adatokra, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmusra, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a remifentanil szülési fájdalom kezelésére történő alkalmazása és a légzésdepresszió közötti ok-okozati összefüggés áll fenn. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a remifentanilt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel a spontán jelentésekből származó, szívritmuszavarokra vonatkozó adatokra, a PRAC úgy ítéli meg, hogy a remifentanil és a szívritmuszavarok között az ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a remifentanilt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel a klinikai vizsgálatokból és spontán jelentésekből származó, köhögésre vonatkozó adatokra, a PRAC úgy véli, hogy a remifentanil és a köhögés között ok-okozati összefüggés áll fenn. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a remifentanilt tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A remifentanilra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a remifentanilt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, remifentanilt

tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4. pont

A figyelmeztetéseket az alábbiak szerint kell módosítani:

~~Pregabúzus~~

Más opioidokhoz hasonlóan az Ultiva is függőséget okozhat.

Tolerancia és opioiddal való visszaélés (abúzus és függőség)

Tolerancia, fizikai és pszichés függőség, valamint opioiddal való visszaélés (opioid use disorder, OUD) alakulhat ki az opioidok ismétlődő beadása esetén. Az opioid-abúzus vagy szándékos visszaélés túladagoláshoz és/vagy halálhoz vezethet. Az OUD kialakulásának kockázata fokozottabb olyan betegeknél, akiknek személyes vagy családi (szülők vagy testvérek) kórtörténetében már előfordult különféle szerekkel való visszaélés (beleértve az alkoholizmust is), akik aktuálisan dohányoznak, vagy akiknek személyes kórtörténetében más mentális zavarok (pl. major depresszió, szorongás és személyiségzavarok) fordulnak elő.

A kezelés megszakítása **és az elvonási szindróma**

Az ismétlődő alkalmazás – rövid kihagyásokkal, elnyújtva – elvonási szindróma kialakulásához vezethet a kezelés leállítását után. A [készítmény neve] Ultiva megvonását követő tünetekről, beleértve a tachycardiát, hypertoniát és izgatottságot, csak ritkán számoltak be hirtelen elhagyás után, különösen a 3 napnál hosszabb ideig tartó adagolást követően. Amennyiben erről beszámoltak, az infúzió újbóli alkalmazása és fokozatos mérséklése előnyösnek bizonyult. A [készítmény neve] alkalmazása géppel lélegeztetett, intenzív osztályon kezelt betegeknél nem ajánlott 3 napnál hosszabb ideig tartó kezelés esetén.

- 4.5. pont

A kölcsönhatások ismertetését az alábbiak szerint kell módosítani:

Szedatív gyógyszerek, például benzodiazepinek vagy hasonló készítmények: Az opioidok és szedatív gyógyszerek, mint például benzodiazepinek vagy rokon gyógyszerek egyidejű alkalmazása növeli a szedáció, a légzésdepresszió, a kóma és a halál kockázatát az additív KIR depresszív hatás miatt. Az egyidejű alkalmazás során az adagot és az időtartamot korlátozni kell (lásd a 4.4. pontot). **Az opioidok és gabapentinoidek (gabapentin és pregabalin) egyidejű alkalmazása növeli az opioid-túladagolást, a légzésdepresszió és a halál kockázatát.**

A remifentanil szerotonerg szerrel, például szelektív szerotonin visszavétel-gátlókkal (SSRI), szerotonin-noradrenalin visszavételgátlókkal (SNRI) vagy monoamino-oxidáz-gátlókkal (MAOI) történő együttes alkalmazása növelheti a szerotonin-szindróma kockázatát, ami potenciálisan életveszélyes állapot. Körültekintéssel kell eljárni a MAOI-k egyidejű alkalmazása esetén. Az irreverzibilis MAOI-vel végzett terápiát legalább 2 héttel a remifentanil alkalmazása előtt abba kell hagyni.

- 4.6. pont

Ezt a pontot a következőképpen kell módosítani:

Vajúdás és szülés

Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy a [készítmény neve] szülés és császármetszés alatti alkalmazásra ajánlható legyen. Ismeretes, hogy a remifentanil átjut a vér-placenta gáton, és a fentanil analógok légzésdepressziót okozhatnak a gyermek szervezetében. **Amennyiben a remifentanilt ennek ellenére alkalmazzák, az anyát és az újszülöttet egyaránt monitorozni kell a túlzott szedáció vagy légzésdepresszió jelei szempontjából (lásd 4.4. pont).**

- 4.8. pont

A következő mellékhatást kell hozzáadni a „Pszichiátriai kórképek” szervrendszeri kategóriában, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal:

Elvonási szindróma

A következő mellékhatást kell hozzáadni a „Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek” szervrendszeri kategóriában, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal:

Arrhythmia

A következő mellékhatásokat kell hozzáadni a „Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek” szervrendszeri kategóriában, „gyakori” előfordulási gyakorisággal:

Köhögés

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a [készítmény neve] beadása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát a remifentanil alkalmazása előtt, ha:

- **Ön vagy családjában valaki valaha is visszaélt alkohollal, vényköteles gyógyszerekkel vagy kábítószerekkel, vagy függővé vált tőlük („addikció”).**
- **Ön dohányzik.**
- **Önnek valaha voltak hangulati problémái (depresszió, szorongás vagy személyiségzavar), vagy pszichiáter kezelte más mentális betegség miatt.**

Ez a gyógyszer remifentanilt tartalmaz, amely opioid hatóanyagú gyógyszer. Az opioid hatóanyagot tartalmazó fájdalomcsillapítók ismétlődő alkalmazása a gyógyszer csökkenő hatásosságát okozhatja (vagyis Ön hozzászokik). Emellett függőséghez és visszaéléshez is vezethet, aminek következménye életveszélyes túladagolás lehet. Ha aggódik amiatt, hogy függővé válhat a [készítmény neve] szedésével, fontos, hogy ezt megbeszélje kezelőorvosát.

Alkalmanként elvonási reakciókról, köztük szapora szívverésről, magas vérnyomásról és nyugtalanságról számoltak be, ha a gyógyszerrel való kezelést hirtelen abbahagyják, különösen, ha a kezelés több mint 3 napig tartott (lásd még a 4. pontot. Lehetséges

mellékhatások). Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, kezelőorvosa visszaállíthatja a készítmény alkalmazását, és fokozatosan csökkentheti az adagot.

Egyéb gyógyszerek és a [készítmény neve]

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következőket szedi:

- Szív- vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, például béta-blokkolók vagy kalciumcsatorna-blokkolók
- **A depresszió kezelésére szolgáló készítmények, például a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k), szerotonin-noradrenalin visszavételgátlók (SNRI-k) és monoamino-oxidáz-gátlók (MAOI-k). Nem ajánlott ezeket a gyógyszereket a [készítmény neve]-val/-vel egyidejűleg alkalmazni, mivel növelhetik a szerotonin-szindróma kialakulásának kockázatát, amely akár életveszélyes is lehet.**

A [készítmény neve] és a szedatív gyógyszerek, például benzodiazepinek vagy rokon gyógyszerek egyidejű alkalmazása növeli az álmoság, légzési nehézségek (légzésdepresszió), kóma kockázatát, és életveszélyes lehet. Emiatt az egyidejű alkalmazást csak akkor szabad megfontolni, ha más kezelési lehetőség nem áll fenn. **Az opioidok egyidejű alkalmazása az epilepszia, az idegi fájdalom vagy a szorongás kezelésére szolgáló gyógyszerekkel (gabapentin és pregabalin) növeli az opioid-túladagolás és a légzésleállás kockázatát, ezért életveszélyes lehet.**

Terhesség és szoptatás

E gyógyszer biztonságosságát még nem állapították meg teljes mértékben terhes nők esetében. Ez a gyógyszer csak akkor adható terhes nőknek, ha kezelőorvos úgy ítéli meg, hogy az anya számára biztosított előny meghaladja a magzatot érintő bármely lehetséges kockázatot.

Ha ezt a gyógyszert szülés közben vagy a szüléshez közeli időszakban kapja, az befolyásolhatja a csecsemő légzését. Önt és csecsemőjét a túlzott álmoság és légzési nehézség jeleire vonatkozóan figyelemmel kísérik majd.

4. Lehetséges mellékhatások

A következő mellékhatást kell hozzáadni a 4. ponthoz. Lehetséges mellékhatások, amelyeknek a gyakorisága nem ismert. A [készítmény neve]-terápia leállítására/lehetséges elvonási szindrómára stb. vonatkozó egyéb meglévő nemzeti szintű megfogalmazásokat fel kell váltania:

Elvonási szindróma (a következő tünetek utalhatnak rá: emelkedett pulzusszám, magas vérnyomás, nyugtalanság vagy izgatottság, hányinger, hányás, hasmenés, szorongás, hidegrázás, remegés és verejtékezés)

A következő mellékhatást kell hozzáadni a 4. ponthoz. Lehetséges mellékhatások, amelyeknek a gyakorisága „nem ismert”:

Szabálytalan szívverés (aritmia)

A következő mellékhatást kell hozzáadni a 4. ponthoz. Lehetséges mellékhatások, amelyeknek a gyakorisága „gyakori”:

Köhögés

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2022. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2022. március 13.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2022. május 12.