

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per remifentanil, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili dalle sperimentazioni cliniche e dalla letteratura sull'interazione con i gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin), il PRAC ritiene che sia dimostrata un'interazione tra remifentanil e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin). Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto contenenti remifentanil debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'interazione con agenti serotoninergici/sindrome da serotonina e in base alle segnalazioni spontanee compreso un caso di risposta positiva (scomparsa dei sintomi) alla sospensione della somministrazione e risposta positiva alla ri-somministrazione (ricomparsa dei sintomi) il PRAC ritiene almeno ragionevole la possibilità che vi sia un'interazione tra remifentanil e agenti serotoninergici. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti remifentanil debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'abuso di sostanze e dipendenza (disturbo da uso di oppioidi) e sulla sindrome da astinenza e in base alle segnalazioni spontanee, e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che sia dimostrata una relazione causale tra remifentanil e l'abuso di sostanze e dipendenza (disturbo da uso di oppioidi) e la sindrome da astinenza. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti remifentanil debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili dalle sperimentazioni cliniche e dalla letteratura sulla depressione respiratoria associata al trattamento al di fuori dell'indicazione autorizzata (uso off-label) del dolore del travaglio, e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che sia dimostrata una relazione causale tra l'utilizzo di remifentanil per il trattamento del dolore del travaglio e la depressione respiratoria. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti remifentanil debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sull'aritmia derivati da segnalazioni spontanee, il PRAC ritiene almeno ragionevole che vi sia una relazione di casualità tra remifentanil e aritmia. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti remifentanil debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sulla tosse derivati da sperimentazioni cliniche e segnalazioni spontanee, il PRAC ritiene che sia dimostrata una relazione causale tra remifentanil e tosse. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti remifentanil debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su remifentanil, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti remifentanil sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali

contenenti remifentanil fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale.

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Le avvertenze devono essere modificate come segue:

~~Abuso di farmaco~~

~~Come per altri oppioidi, Ultiva può produrre dipendenza.~~

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

In seguito alla somministrazione ripetuta di oppioidi si può sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (UOD). L'abuso o l'uso improprio intenzionale di oppioidi può portare a sovradosaggio e/o decesso. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori, fratelli/sorelle) di disturbo da uso di sostanze (compreso il disturbo da consumo di alcol), nei fumatori o in pazienti con anamnesi personale di altri disturbi mentali (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Interruzione del trattamento **e sindrome da astinenza**

La somministrazione ripetuta a brevi intervalli per periodi prolungati può portare allo sviluppo della sindrome da astinenza dopo l'interruzione della terapia. A seguito della sospensione di [nome di fantasia del medicinale], ~~dopo la sospensione di Ultiva~~, sintomi che comprendono tachicardia, ipertensione e agitazione sono stati riportati non frequentemente dopo brusca interruzione, specie dopo che la somministrazione sia stata protratta per più di tre giorni. Laddove riportato, sono risultate benefiche la re-introduzione e la riduzione graduale dell'infusione. L'utilizzo di [nome di fantasia del medicinale] nei pazienti in terapia intensiva meccanicamente ventilati non è raccomandato per un trattamento di durata superiore ai 3 giorni.

- Paragrafo 4.5

Le interazioni devono essere modificate come segue:

Sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati: l'uso contemporaneo di oppioidi con sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa dell'effetto cumulativo di inibizione del SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4). **L'uso contemporaneo di oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio da oppioidi, depressione respiratoria e decesso.**

La somministrazione contemporanea di remifentanil con un agente serotoninergico, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o gli inibitori della monoamino ossidasi (MAOI) possono aumentare il rischio di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita. Deve essere fatta cautela con l'uso contemporaneo di MAOI. I MAOI irreversibili devono essere interrotti almeno 2 settimane prima dell'uso di remifentanil.

- Paragrafo 4.6

Il paragrafo devono essere modificato come segue:

Travaglio e parto

Non esistono dati sufficienti per raccomandare l'uso di remifentanil durante il travaglio ed il parto cesareo. È noto che il remifentanil attraversa la barriera placentare e che gli analoghi del fentanil possono causare depressione respiratoria nel bambino. **Nel caso in cui venga comunque somministrato remifentanil, la paziente e il neonato devono essere monitorati per l'insorgenza di segni di eccessiva sedazione o di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4).**

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classe sistemica Disturbi psichiatrici con una frequenza non nota:

Sindrome da astinenza

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classe sistemica Disturbi cardiaci con una frequenza non nota:

Aritmia

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classe sistemica Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche con frequenza comune:

Tosse

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di che le venga somministrato [Nome di fantasia del medicinale]

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico prima di usare remifentanil se:

- **Lei o qualche suo familiare ha mai abusato o ha avuto dipendenza da alcol, farmaci prescritti o droghe illegali ("dipendenza").**
- **È un fumatore/fumatrice.**
- **Ha mai avuto problemi di umore (depressione, ansia o disturbo della personalità) o è stato curato da uno psichiatra per altre malattie mentali.**

Questo medicinale contiene remifentanil che è un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di antidolorifici oppioidi può portare alla diminuzione dell'efficacia del farmaco (si abitua ad esso). Può anche portare a dipendenza e abuso che può risultare in sovradosaggio potenzialmente pericoloso per la vita. Se la preoccupa poter diventare dipendente da [nome di fantasia del medicinale], è importante che ne parli con il medico.

Con frequenza occasionale sono state segnalate reazioni da astinenza che includono battito cardiaco rapido, pressione alta e irrequietezza, quando il trattamento con questo medicinale è stato interrotto improvvisamente, in particolare quando il trattamento è durato per più di

3 giorni (vedere anche paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati). Se manifesta questi sintomi, il medico può re-introdurre il medicinale e ridurre gradualmente la dose.

Altri medicinali e [nome di fantasia del medicinale]

In particolare informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- farmaci per il cuore o la pressione del sangue, come i beta-bloccanti o i calcio-antagonisti
- **medicinali per il trattamento della depressione quali inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o gli inibitori della monoamino ossidasi (MAOI). Non è raccomandato usare questi medicinali contemporaneamente a [nome di fantasia del medicinale], poiché possono aumentare il rischio di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita.**

L'uso contemporaneo di [nome di fantasia del medicinale] e sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sonnolenza, difficoltà a respirare (depressione respiratoria), coma e può essere potenzialmente pericoloso per la vita. A causa di questo, l'uso contemporaneo deve essere preso in considerazione solo quando non siano possibili altre opzioni di trattamento. **L'uso contemporaneo di oppioidi e farmaci per il trattamento di epilessia, dolore di un nervo o ansia (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio da oppioidi, depressione respiratoria e può essere potenzialmente pericoloso per la vita.**

Gravidanza e allattamento

La sicurezza di questo medicinale non è stata pienamente stabilita nelle donne in stato di gravidanza. Questo medicinale deve essere somministrato a donne in stato di gravidanza solo se il medico ritiene che il beneficio per la madre superi il possibile rischio per il feto.

Se le viene somministrato questo medicinale durante il travaglio o in prossimità del parto, può influenzare la respirazione del bambino. Lei e il suo bambino sarete monitorati per la comparsa di segni di eccessiva sonnolenza e difficoltà respiratoria.

4. Possibili effetti indesiderati

Devono essere aggiunte le seguenti reazioni avverse nel paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati con frequenza non nota. Deve sostituire il testo nazionale esistente riguardante l'interruzione di della terapia con [nome di fantasia del medicinale]/possibile sindrome da astinenza, ecc:

Sindrome da astinenza (si può manifestare con il verificarsi dei seguenti effetti indesiderati: aumento della frequenza cardiaca, pressione alta, sensazione di irrequietezza o agitazione, nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudorazione)

Devono essere aggiunte le seguenti reazioni avverse nel paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati con frequenza non nota:

Ritmo cardiaco irregolare (aritmia)

Devono essere aggiunte le seguenti reazioni avverse nel paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati con frequenza comune:

Tosse

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	13 marzo 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	12 maggio 2022