

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for remifentanil er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data på interaksjoner med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) fra kliniske studier og litteraturen, vurderer PRAC at det er fastslått en interaksjon mellom remifentanil og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin). PRAC har konkludert at produktinformasjonen (PI) for legemidler som inneholder remifentanil bør oppdateres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data på interaksjoner med serotonerge midler / serotonergt syndrom fra litteraturen og spontanrapporter, inkludert 1 tilfelle av avbrytelse og gjenopptak av behandling, vurderer PRAC at det foreligger en rimelig mulighet for en årsakssammenheng til interaksjon mellom remifentanil og serotonerge midler. PRAC har konkludert at PI for legemidler som inneholder remifentanil bør oppdateres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data på legemiddelmisbruk og avhengighet (problematisk opioidbruk) og seponeringssyndrom fra litteraturen og spontanrapporter og i lys av en trolig virkningsmekanisme, vurderer PRAC at det er fastslått en årsakssammenheng mellom remifentanil og legemiddelmisbruk og avhengighet (problematisk opioidbruk). PRAC har konkludert at PI for legemidler som inneholder remifentanil bør oppdateres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data på respirasjonsdepresjon forbundet med ikke-godkjent behandling av fødselssmerter fra kliniske studier og litteraturen og i lys av en trolig virkningsmekanisme, vurderer PRAC at det er fastslått en årsakssammenheng mellom bruk av remifentanil til behandling av fødselssmerter og respirasjonsdepresjon. PRAC har konkludert at PI for legemidler som inneholder remifentanil bør oppdateres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data på arytmi fra spontanrapporter, vurderer PRAC at det er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom remifentanil og arytmi. PRAC har konkludert at PI for legemidler som inneholder remifentanil bør oppdateres tilsvarende.

I lys av tilgjengelige data på hoste fra kliniske studier spontanrapporter, vurderer PRAC at det er fastslått en årsakssammenheng mellom remifentanil og hoste. PRAC har konkludert at PI for legemidler som inneholder remifentanil bør oppdateres tilsvarende.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for remifentanil mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder remifentanil er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder remifentanil er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjente fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer av produktinformasjonen til de nasjonalt tillatte legemidlene

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet).

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel bør legges til som følger:

Avhengighet

I likhet med andre opioider er det fare for tilvenning.

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet samt problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikles under gjentatt administrasjon av opioider. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av opioider kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Avslutning av behandling **og seponeringssyndrom**

Gjentatt administrasjon med korte intervaller i lengre perioder kan medføre utvikling av seponeringssyndrom etter avsluttet behandling. Seponeringssymptomer med **[legemidlets navn]**, etter seponering av Ultiva omfatter takykardi, hypertensjon og agitasjon som er sjeldent rapportert ved brå seponering, særlig etter langvarig administrasjon i mer enn 3 dager. Hvis rapportert er det fordelaktig å re-starte behandling og deretter trappe ned. Bruk av **[legemidlets navn]** ved intensiv overvåking av mekanisk ventilerte pasienter anbefales ikke for en behandlingsperiode utover 3 dager.

- Punkt 4.5

Interaksjonene bør legges til som følger:

Sedative legemidler, slik som benzodiazepiner eller relaterte legemidler: Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). **Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider ((gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdosering, respirasjonsdepresjon og død.**

Samtidig administrasjon av remifentanil og et serotonergt middel, f.eks. en selektiv serotonin-reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin/noradrenalin-reopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoksidasehemmer (MAOI), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand. Det skal utvises forsiktighet ved samtidig bruk av MAOI. Irreversible MAOI bør seponeres minst 2 uker før bruk av remifentanil.

- Pkt. 4.6

Punktet bør få tillegg som følger:

Fødselsveer og fødsel

Det er ikke tilstrekkelige data til å anbefale bruk av **[legemidlets navn]** under fødselsveer eller keisersnitt. Remifentanil passerer placent, og fentanylanaloger kan forårsake respirasjonsdepresjon hos barnet. **Hvis remifentanil likevel blir administrert, må pasienten og det nyfødte barnet overvåkes med tanke på overdrevet sedasjon eller respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.4).**

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning bør legges til under organsystemklassen Psykiatriske lidelser med ikke kjent frekvens:

Seponeringssyndrom

Følgende bivirkning bør legges til under organsystemklassen Hjertesykdommer med ikke kjent frekvens:

Arytmi

Følgende bivirkning bør legges til under organsystemklassen Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum med vanlig frekvens:

Hoste

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du får **[legemidlets navn]**

Advarsler og forsiktighetsregler

Fortell legen din før du bruker remifentanil dersom:

- **du noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller illegale rusmidler ("avhengighet").**
- **du røyker.**
- **du noen gang har hatt stemningsrelaterte plager (depresjon, angst eller personlighetsforstyrrelser) eller har fått behandling av psykiater for andre psykiske lidelser.**

Dette legemidlet inneholder remifentanil som er et opioid legemiddel. Gjentatt bruk av opioide smertestillendemedler kan føre til at legemidlet blir mindre effektivt (du blir vant til det). Det kan også føre til avhengighet og misbruk som kan føre til livstruende overdosering. Hvis du er bekymret for at du kan bli avhengig av [legemidlets navn], er det viktig at du rådfører deg med legen.

Seponeringsreaksjoner, inkludert rask puls, høyt blodtrykk og rastløshet er av og til rapportert når behandlingen med dette legemidlet blir avsluttet plutselig, særlig hvis behandlingen har vart i mer enn 3 dager (se også avsnitt 4. Mulige bivirkninger). Hvis du opplever disse symptomene, kan legen gjenoppta behandlingen med legemidlet og gradvis redusere dosen.

Andre legemidler og **[legemidlets_navn]**

Det er spesielt viktig at du forteller fastlegen din eller apoteket det hvis du tar:

- Legemidler for hjertet eller blodtrykket, slik som betablokkere eller kalsiumantagonister
- **Legemidler for behandling av depresjon som f.eks. selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin/noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) og monoaminoksidasehemmere (MAOI). Det anbefales ikke å bruke disse legemidlene sammen med [legemidlets navn] da de kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand.**

Samtidig bruk av Ultiva og sedative legemidler, slik som benzodiazepiner eller relaterte legemidler øker risikoen for søvnighet, pustevansker (respirasjonsdepresjon), koma og kan være livstruende. På grunn av dette bør samtidig bruk bare vurderes dersom det ikke er mulig med andre behandlingsalternativer. **Samtidig bruk av opioider og legemidler til behandling av epilepsi, nervesmerter eller angst (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for overdosering av opioider, respirasjonsdepresjon og kan være livstruende.**

Graviditet og amming

Sikkerheten ved bruk av dette legemidlet er ikke fullstendig fastslått hos gravide kvinner. Dette legemidlet bør bare gis til gravide kvinner dersom legen vurderer at fordelen for moren er større enn mulig risiko for fosteret.

Dersom du får dette legemidlet mens du har fødselsveer eller rett før fødselen, kan det påvirke barnets pust. Du og det nyfødte barnet vil bli overvåket for tegn på overdreven søvnighet og pustevansker.

4. Mulige bivirkninger

Følgende bivirkning bør legges inn i avsnitt 4. Mulige bivirkninger, med ukjent hyppighet. Dette bør erstatte andre nasjonale formuleringer om seponering av **[legemidlets navn]**-behandling / Mulig seponeringssyndrom osv.:

Seponeringssyndrom (kan vise seg som forekomst av følgende bivirkninger: raskere puls, høyt blodtrykk, rastløshet og uro, kvalme, oppkast, diaré, angst, frysninger, skjelving og svetting)

Følgende bivirkning bør legges inn i avsnitt 4. Mulige bivirkninger, med ukjent hyppighet:

Uregelmessig hjerterytme (arytmi)

Følgende bivirkning bør legges inn i avsnitt 4. Mulige bivirkninger, med ukjent hyppighet:

Hoste

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Januar 2022 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	13. mars 2022
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringsøknad):	12. mai 2022