

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących remifentanylu, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących interakcji z gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina), pochodzących z badań klinicznych i literatury, komitet PRAC uważa, że występuje interakcja między remifentanylem i gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina). Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających remifentanyl należy odpowiednio zaktualizować.

W świetle dostępnych danych dotyczących interakcji z lekami serotonergicznymi (zespół serotoninowy), pochodzących z literatury i zgłoszeń spontanicznych, w tym 1 przypadek ustąpienia objawów po odstawieniu produktu (ang. positive dechallenge) i nawrotu objawów po jego ponownym zastosowaniu (ang. positive rechallenge), komitet PRAC uważa, że interakcja między remifentanylem i lekami serotonergicznymi jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających remifentanyl należy odpowiednio zaktualizować.

W świetle dostępnych danych dotyczących nadużywania leków i uzależnienia od leków (zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów) oraz zespołu odstawiennego, pochodzących z literatury i zgłoszeń spontanicznych oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania komitet PRAC uważa, że występuje związek przyczynowy między stosowaniem remifentanylu i nadużywaniem leków oraz uzależnieniem od leków (zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów) i zespołem odstawiennym. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających remifentanyl należy odpowiednio zaktualizować.

W świetle dostępnych danych dotyczących depresji oddechowej związanej ze stosowaniem produktu poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. off-label use) w leczeniu bólu porodowego, pochodzących z badań klinicznych i literatury oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania komitet PRAC uważa, że występuje związek przyczynowy między stosowaniem remifentanylu w leczeniu bólu porodowego a depresją oddechową. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających remifentanyl należy odpowiednio zaktualizować.

W świetle dostępnych danych dotyczących arytmii, pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, komitet PRAC uznał, że związek przyczynowy między stosowaniem remifentanylu a arytmią jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających remifentanyl należy odpowiednio zaktualizować.

W świetle dostępnych danych dotyczących kaszlu, pochodzących z badań klinicznych i zgłoszeń spontanicznych, komitet PRAC uważa, że występuje związek przyczynowy między stosowaniem remifentanylu a kaszlem. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających remifentanyl należy odpowiednio zaktualizować.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących remifentanylu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną remifentanyl pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające remifentanyl są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy

są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)  
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych**  
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

## **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

- Punkt 4.4

Ostrzeżenia należy zmienić w następujący sposób:

Uzależnienie

Podobnie jak inne opioidy, produkt leczniczy Ultiva może powodować uzależnienie.

### **Tolerancja i zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)**

**W przypadku wielokrotnego podawania opioidów może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Nadużywanie lub zamierzone niewłaściwe stosowanie opioidów może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie własnym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane ze stosowaniem substancji (w tym zaburzenia związane ze stosowaniem alkoholu), u osób palących tytoń lub u pacjentów, u których w wywiadzie występowały inne zaburzenia zdrowia psychicznego (np. ciężka depresja, zaburzenia lękowe i osobowości).**

Zakończenie leczenia **i zespół odstawienny**

**Wielokrotne podawanie w krótkich odstępach przez dłuższy czas może po przerwaniu leczenia prowadzić do rozwinięcia się zespołu odstawiennego.** Po nagłym przerwaniu podawania produktu leczniczego [nazwa własna], ~~Po nagłym przerwaniu podawania produktu leczniczego Ultiva,~~ zwłaszcza jeśli był stosowany dłużej niż przez 3 dni, rzadko obserwowano objawy odstawienia, takie jak tachykardia, nadciśnienie tętnicze i pobudzenie. W przypadku wystąpienia tych objawów korzystne okazało się ponowne podanie infuzji remifentanylu i następnie stopniowe zmniejszanie szybkości infuzji. Nie należy stosować produktu leczniczego [nazwa własna] przez okres dłuższy niż 3 doby u pacjentów mechanicznie wentylowanych przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

- Punkt 4.5

Interakcje należy zaktualizować w następujący sposób:

Produkty lecznicze uspokajające, takie jak pochodne benzodiazepiny lub produkty lecznicze podobne do benzodiazepin: Jednoczesne stosowanie opioidów z produktami leczniczymi uspokajającymi, takimi jak pochodne benzodiazepiny lub produktami leczniczymi podobnymi do benzodiazepin, zwiększa ryzyko nadmiernego działania uspokajającego, depresji układu oddechowego, śpiączki i zgonu z uwagi na addytywne działanie depresyjne na OUN. Dawka oraz czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4). **Jednoczesne stosowanie opioidów i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej i zgonu.**

**Jednoczesne podawanie remifentanylu z lekiem serotonergicznym, z grupy inhibitorów selektywnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. selective serotonin reuptake inhibitors), inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. serotonin**

**norepinephrine reuptake inhibitors) lub inhibitorów monoaminooksydazy (MAOI, ang. monoamine oxidase inhibitors) może zwiększać ryzyko zespołu serotoninowego, który jest stanem mogącym zagrażać życiu. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania MAOI. Nieodwracalne MAOI należy odstawić co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania remifentanylu.**

- Punkt 4.6

Ten punkt należy zaktualizować w następujący sposób:

Poród

Brak wystarczających danych, aby zalecać stosowanie produktu leczniczego [nazwa własna] podczas porodu lub cięcia cesarskiego. Remifentanyl przenika przez łożysko, a pochodne fentanylu mogą powodować depresję oddechową u dziecka. **Jeśli mimo to remifentanyl zostanie podany, należy obserwować pacjentkę i noworodka w celu wykrycia objawów nadmiernej sedacji lub depresji oddechowej (patrz punkt 4.4).**

- Punkt 4.8

Należy dodać następujące działanie niepożądane w kategorii „zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”:

#### **Zespół odstawienny**

Należy dodać następujące działanie niepożądane w kategorii „zaburzenia serca” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”:

#### **Arytmia**

Należy dodać następujące działanie niepożądane w kategorii „zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „często”:

#### **Kaszel**

### **Ulotka dla pacjenta**

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

**Przed rozpoczęciem stosowania remifentanylu należy omówić to z lekarzem:**

- **jeśli pacjent lub ktokolwiek z rodziny pacjenta kiedykolwiek nadużywał alkoholu, leków dostępnych na receptę lub nielegalnych substancji lub był od nich uzależniony („uzależnienie”).**
- **jeśli pacjent pali papierosy.**
- **jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały problemy z nastrojem (depresja, lęk lub zaburzenia osobowości) lub jeśli pacjent był leczony przez psychiatrę z powodu innych chorób psychicznych.**

**Ten lek zawiera remifentanyl, który jest lekiem opioidowym. Wielokrotne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do zmniejszenia skuteczności leku (przyzwyczajenia się pacjenta). Może również prowadzić do uzależnienia się i nadużywania leku, co z kolei może skutkować przedawkowaniem zagrażającym życiu. Jeśli pacjent ma obawy, że może uzależnić się od leku [nazwa własna], ważne, aby skonsultować się z lekarzem.**

**W przypadku nagłego przerwania stosowania tego leku, zwłaszcza, gdy leczenie trwało dłużej niż 3 dni, występowały niekiedy reakcje związane z odstawieniem, w tym szybkie bicie serca, wysokie ciśnienie tętnicze krwi i niepokój (patrz również punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”). Jeśli u pacjenta wystąpią te objawy, lekarz może zalecić ponowne stosowanie leku i stopniowo zmniejszać dawkę.**

Lek [nazwa własna] a inne leki

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki stosowane w chorobach serca lub do leczenia nadciśnienia tętniczego, takie jak leki beta-adrenolityczne lub blokujące kanał wapniowy
- **leki stosowane w leczeniu depresji, takie jak inhibitory selektywnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. selective serotonin reuptake inhibitors), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors) i inhibitory monoaminooksydazy (MAOI, ang. monoamine oxidase inhibitors). Nie zaleca się stosowania tych leków jednocześnie z lekiem [nazwa własna], ponieważ mogą zwiększać ryzyko zespołu serotoninowego, który jest stanem mogącym zagrażać życiu.**

Jednoczesne stosowanie leku [nazwa własna] i leków uspokajających, takich jak pochodne benzodiazepiny lub leków podobnych do benzodiazepin, zwiększa ryzyko senności, trudności z oddychaniem (depresja układu oddechowego) oraz śpiączki i może zagrażać życiu. W związku z tym, jednoczesne stosowanie takich leków należy rozważać tylko wtedy, gdy nie ma innych dostępnych możliwości leczenia. **Jednoczesne stosowanie opioidów i leków stosowanych w leczeniu padaczki, nerwobólu lub leku (gabapentyna i pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej i może zagrażać życiu.**

Ciąża i karmienie piersią

Nie określono w pełni bezpieczeństwa stosowania tego leku u kobiet w okresie ciąży. Ten lek powinien być podawany kobietom w ciąży wyłącznie, jeśli lekarz uzna, że korzyści dla matki przewyższają jakiegokolwiek możliwe ryzyko dla płodu.

**Jeśli pacjentka otrzyma ten lek podczas porodu, może on mieć niekorzystny wpływ na oddychanie dziecka. Pacjentka i noworodek będą obserwowani w celu wykrycia objawów nadmiernej senności i trudności z oddychaniem.**

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Należy dodać następujące działanie niepożądane w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” z częstością występowania „częstość nieznana”. Należy zastąpić inny obecny tekst w języku narodowym dotyczący nagłego przerwania podawania leku [nazwa własna], możliwego zespołu odstawiennego itp.:

**Zespół odstawienny (mogą wystąpić następujące objawy niepożądane: zwiększenie częstości akcji serca, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, niepokój lub pobudzenie, nudności, wymioty, biegunka, lęk, dreszcze, drżenie i pocenie się)**

Należy dodać następujące działanie niepożądane w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” z częstością występowania „częstość nieznana”:

**Nieregularne bicie serca (arytmia)**

Należy dodać następujące działanie niepożądane w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane” z częstością występowania „często”:

**Kaszel**



### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Posiedzenie CMDh w styczniu 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	13. marca 2022 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	12. maja 2022 r.