

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o remifentanilo, as conclusões científicas são as seguintes:

Considerando os dados disponíveis acerca da interação com gabapentinóides (gabapentina e pregabalina) a partir de ensaios clínicos e da literatura, o PRAC considera que está estabelecida uma interação entre o fentanil e gabapentinóides (gabapentina e pregabalina). O PRAC concluiu que a informação do medicamento para os produtos que contêm remifentanilo deve ser alterada consequentemente.

Considerando os dados disponíveis acerca de interações com agentes serotoninérgicos/síndrome serotoninérgica a partir da literatura e de notificações espontâneas, incluindo um caso de uma retirada positiva e reintrodução positiva, o PRAC considera que uma interação entre o remifentanilo e os agentes serotoninérgicos é pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento para os produtos que contêm remifentanilo deve ser alterada consequentemente.

Considerando os dados disponíveis acerca do abuso e dependência de drogas (doença de uso de opioides) e síndrome de privação, a partir da literatura e de notificações espontâneas, e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que está estabelecida uma relação causal entre o remifentanilo e abuso e dependência de drogas (doença de uso de opioides) e síndrome de privação. O PRAC concluiu que a informação do medicamento para os produtos que contêm remifentanilo deve ser alterada consequentemente.

Considerando os dados disponíveis acerca de depressão respiratória associados com o tratamento de dor de trabalho parto não contemplada na rotulagem, a partir de ensaios clínicos e da literatura, e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera estar estabelecida uma relação causal entre a utilização de remifentanilo para o tratamento da dor do trabalho de parto e a depressão respiratória. O PRAC concluiu que a informação do medicamento para os produtos que contêm remifentanilo deve ser alterada consequentemente.

Considerando os dados disponíveis acerca de arritmias a partir de notificações espontâneas, o PRAC considera que uma relação causal entre o remifentanilo e arritmia é pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento para os produtos que contêm remifentanilo deve ser alterada consequentemente.

Considerando os dados disponíveis a partir de ensaios clínicos e notificações espontâneas, o PRAC considera estar estabelecida uma relação causal entre o remifentanilo e a tosse. O PRAC concluiu que a informação do medicamento para os produtos que contêm remifentanilo deve ser alterada consequentemente.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao remifentanilo, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) remifentanilo se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm remifentanilo estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~).

Resumo das Características do Medicamento:

- Secção 4.4

As advertências devem ser alteradas da seguinte forma:

~~Abuso de drogas~~

~~Tal como com outros opioides, o remifentanilo poderá causar dependência.~~

Tolerância e doença de uso de opioides (abuso e dependência)

Pode desenvolver-se tolerância, dependência física e psicológica e doença de uso de opioides (DUO) após a administração repetida de opioides. O abuso ou mau uso intencional de opioides pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolver DUO está aumentado nos doentes com um histórico pessoal ou familiar (parentes ou irmãos) de doenças de abuso de substâncias (incluindo alcoolismo), em utilizadores atuais de tabaco, ou em doentes com um histórico pessoal de outras doenças mentais (p. ex., depressão grave, ansiedade e perturbações de personalidade).

Suspensão do tratamento **e síndrome de privação**

A administração repetida a intervalos curtos durante períodos prolongados pode resultar em síndrome de privação após o fim do tratamento. Têm sido notificados, ainda que não frequentemente, sintomas após a suspensão abrupta de [nome do produto] ~~remifentanilo~~ que incluem taquicardia, hipertensão e agitação, particularmente depois de administrações prolongadas durante mais de 3 dias. Quando notificado, houve benefício na reintrodução e diminuição progressiva da perfusão. O uso de [nome do produto] em doentes ventilados mecanicamente na UCI não é recomendado para tratamento com duração superior a 3 dias.

- Secção 4.5

As interações devem ser alteradas da seguinte forma:

Medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados: A utilização concomitante de opioides com medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte, devido ao efeito depressor aditivo do sistema nervoso central. A dose e a duração da utilização concomitante deve ser limitada (ver secção 4.4). **A utilização concomitante de opioides e gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) aumenta o risco de sobredosagem de opioides, depressão respiratória e morte.**

A administração concomitante de remifentanilo com um agente serotoninérgico, tal como os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) e inibidores da monoaminoxidase (IMAO) podem aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição com potencial risco para a vida. Devem ser tomadas precauções adicionais com a utilização concomitante de IMAO. Os IMAO irreversíveis devem ser suspensos pelo menos 2 semanas antes da utilização de remifentanilo.

- Secção 4.6

A secção deve ser alterada da seguinte forma:

Trabalho de parto e parto

Não existem dados suficientes para recomendar a utilização de [nome do produto] durante o trabalho de parto e cesariana. O remifentanilo atravessa a barreira placentária e os análogos fentanílicos podem causar depressão respiratória na criança. **Caso o remifentanilo seja assim mesmo administrado, a doente e o recém-nascido devem ser monitorizados para sinais de sedação excessiva ou depressão respiratória (ver secção 4.4).**

- Secção 4.8

Deverá ser adicionada a seguinte reacção adversa sob a CSO "Perturbações do foro psiquiátrico", com a frequência "desconhecida":

Síndrome de privação

Deverá ser adicionada a seguinte reacção adversa sob a CSO "Cardiopatias", com a frequência "desconhecida":

Arritmia

Deverá ser adicionada a seguinte reacção adversa sob a CSO "Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino", com a frequência "frequente":

Tosse

Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do produto]

Advertências e precauções

Informe o seu médico antes de utilizar remifentanilo se:

- **Você ou alguém na sua família alguma vez abusaram ou foram dependentes de álcool, medicamentos sujeitos a receita médica ou drogas ilegais ("dependência").**
- **Se for fumador(a).**
- **Se alguma vez tiver tido problemas com a sua disposição (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade), ou se tiver sido tratado por um psiquiatra para outras perturbações mentais.**

Este medicamento contém remifentanilo, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de analgésicos opioides pode fazer com que o medicamento seja menos eficaz (você fica habituado a ele). Pode ainda levar a dependência e abuso, que podem resultar numa sobredosagem com risco para a vida. Caso tenha receio que possa tornar-se dependente de [nome do produto], é importante que consulte o seu médico.

Foram ocasionalmente notificadas reacções de privação, incluindo batimento cardíaco rápido, tensão arterial elevada e inquietude, quando o tratamento com este medicamento é interrompido de forma abrupta, particularmente quando o tratamento durou mais de 3 dias

(ver também a Secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis). Caso tenha estes sintomas, o seu médico poderá reintroduzir o medicamento e diminuir gradualmente a dose.

Outros medicamentos e [nome do produto]

Em especial, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

- Medicamentos para o seu coração ou para a pressão arterial, tais como bloqueadores beta ou bloqueadores dos canais de cálcio
- **Medicamentos para o tratamento da depressão, tais como os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina (IRSN) e inibidores da monoaminoxidase (IMAO). Não se recomenda a utilização destes medicamentos ao mesmo tempo que [nome do produto], uma vez que estes podem aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, um problema de saúde com potencial risco para a vida.**

A utilização concomitante de [nome do produto] com medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados aumenta o risco sonolência, dificuldade em respirar (depressão respiratória), coma, e pode representar um risco para a vida. Por este motivo, a utilização concomitante apenas deve ser considerada quando as outras opções de tratamento não forem possíveis. **A utilização concomitante de opioides e de medicamentos para tratar a epilepsia, dor neurológica ou ansiedade (gabapentina e pregabalina) aumenta o risco de sobredosagem de opioides, depressão respiratória e pode representar um risco para a vida.**

Gravidez e amamentação

A segurança deste medicamento não foi completamente estabelecida para mulheres grávidas. Este medicamento apenas deve ser administrado a mulheres grávidas caso o médico considere que o benefício para a mãe excede qualquer possível risco para o feto.

Caso lhe seja dado este medicamento durante o trabalho de parto ou perto do parto, este pode afetar a respiração do seu bebé. Você e o seu bebé serão monitorizados para sinais de sonolência excessiva e dificuldade em respirar.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Deverá ser adicionada a seguinte reação adversa à Secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis, com uma frequência de "desconhecida". Deverá substituir quaisquer redações nacionais acerca da suspensão do tratamento com [nome do produto]/possível síndrome de privação, etc.:

Síndrome de privação (pode manifestar-se mediante a ocorrência dos seguintes efeitos indesejáveis: aumento da frequência cardíaca, tensão arterial elevada, sensação de inquietude ou agitação, náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, calafrios, tremores e sudção)

Deverá ser adicionada a seguinte reação adversa à Secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis, com uma frequência de "desconhecida".

Batimento cardíaco irregular (arritmia)

Deverá ser adicionada a seguinte reação adversa à Secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis, com uma frequência de "frequente".

Tosse

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh em janeiro de 2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	13 de março de 2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	12 de maio de 2022