

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru remifentanil, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind interacțiunea cu gabapentinoidele (gabapentină și pregabalină), din studiile clinice și din literatură, PRAC consideră că o interacțiune dintre remifentanil și gabapentinoide (gabapentină și pregabalină) este stabilită. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin remifentanil trebuie modificate în mod corespunzător.

Având în vedere datele disponibile referitoare la interacțiunile cu medicamente serotonergice/sindromul serotonergic, din literatură și din raportările spontane, incluzând într-un caz o remitere la întreruperea tratamentului și o reapariție la reluarea tratamentului, PRAC consideră că interacțiunea dintre remifentanil și medicamentele serotonergice reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin remifentanil trebuie modificate în mod corespunzător.

Având în vedere datele disponibile privind abuzul și dependența de medicamente (tulburare de utilizare a opioidelor) și sindromul de sevraj, din literatură și din raportările spontane, și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între remifentanil și abuzul și dependența de medicamente (tulburare de utilizare a opioidelor) și sindromul de sevraj este stabilită. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin remifentanil trebuie modificate în mod corespunzător.

Având în vedere datele disponibile privind deprimarea respiratorie asociată cu tratamentul durerii din timpul travaliului, în afara indicațiilor recomandate, din studiile clinice și din literatură, precum și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între utilizarea remifentanil pentru tratamentul durerii din timpul travaliului și deprimarea respiratorie este stabilită. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin remifentanil trebuie modificate în mod corespunzător.

Având în vedere datele disponibile referitoare la aritmie din raportările spontane, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între remifentanil și aritmie reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin remifentanil trebuie modificate în mod corespunzător.

Având în vedere datele disponibile referitoare la tuse, din studiile clinice și din raportările spontane, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între remifentanil și tuse este stabilită. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin remifentanil trebuie modificate în mod corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru remifentanil, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin remifentanil este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin remifentanil sau care fac obiectul procedurilor

ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele  
autorizat/autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament** (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

#### **Rezumatul Caracteristicilor Produsului**

- Punctul 4.4

Atenționările trebuie să fie modificate după cum urmează:

Abuzul de medicament

~~Similar altor opioide, remifentanilul poate determina dependență.~~

#### **Toleranța și tulburarea de utilizare a opioidelor**

**Se pot dezvolta toleranța, dependența fizică și fiziologică și tulburarea de utilizare a opioidelor (TUO) în urma administrării repetate de opioide. Abuzul sau utilizarea inadecvată în mod intenționat a opioidelor poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TUO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări de utilizare a substantelor (inclusiv tulburare a consumului de alcool), la fumătorii activi sau la pacienți cu antecedente personale de alte tulburări ale sănătății mintale (de exemplu depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).**

Întreruperea tratamentului **și sindromul de sevraj**

**Administrarea repetată la intervale scurte pe perioade lungi de timp poate duce la instalarea sindromului de sevraj după încetarea tratamentului.** Simptome care apar după întreruperea administrării [denumirea comercială a medicamentului], după întreruperea administrării Utliva incluzând tahicardie, hipertensiune arterială și agitație au fost raportate rareori după încetarea bruscă a administrării, în special după o administrare îndelungată, de peste de 3 zile. În cazul în care au fost raportate astfel de manifestări, reintroducerea perfuziei și scăderea treptată a dozei au fost benefice. Utilizarea [denumirea comercială a medicamentului] la pacienții ventilați mecanic din unitățile de terapie intensivă nu este recomandată pentru o perioadă mai lungă de 3 zile.

- Punctul 4.5

Interacțiunile trebuie să fie modificate după cum urmează:

Medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare: Utilizarea opioidelor concomitent cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4). **Utilizarea concomitentă a opioidelor și gabapentinoidelor (gabapentină și pregabalină) crește riscul de supradozaj cu opioide, deprimare respiratorie și deces.**

**Administrarea concomitentă a remifentanilului cu un medicament serotoninergic cum sunt inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI), inhibitorii de recaptare a serotoninei și norepinefrinei (SNRI) sau inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO) pot crește riscul de apariție a sindromului serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol. Se recomandă prudentă la utilizarea concomitentă a IMAO. Tratamentul cu IMAO ireversibili trebuie întrerupt cu cel puțin 2 săptămâni înainte de utilizarea remifentanilului.**

- Punctul 4.6

Acest punct trebuie să fie modificat după cum urmează:

Travaliul și nașterea

Nu sunt suficiente date pentru a recomanda utilizarea [denumirea comercială a medicamentului] în timpul travaliului sau a operației cezariene. Se știe că remifentanilul traversează bariera placentară și analogii de fentanil pot determina deprimare respiratorie la copil. **Cu toate acestea, în cazul în care se administrează remifentanil, pacienta și nou-născutul trebuie monitorizați pentru apariția semnelor de sedare excesivă sau deprimare respiratorie (vezi pct. 4.4).**

- Punctul 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasificarea ASO Tulburări psihice cu frecvență necunoscută:

**Sindrom de sevraj**

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasificarea ASO Tulburări cardiace cu frecvență necunoscută:

**Aritmie**

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasificarea ASO Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale frecvente:

**Tuse**

**Prospect**

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea comercială a medicamentului]

Atenționări și precauții

**Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați remifentanil dacă:**

- **Dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră ați consumat în exces sau ați avut dependență de alcool, de medicamente cu prescripție medicală sau substanțe ilegale („dependență”).**
- **Sunteți fumător.**
- **Ați avut vreodată tulburări de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte bolimintale.**

**Acest medicament conține remifentanil, care este un opioid. Utilizarea repetată a medicamentelor opioide împotriva durerii poate face ca medicamentul să fie mai puțin eficient (ajungeti să vă obișnuiți cu el). De asemenea, poate conduce la dependență și abuz, care pot cauza supradozaj care poate pune viața în pericol. Dacă vă îngrijorează faptul că ați putea deveni dependent de [denumirea comercială a medicamentului], este important să vă adresați medicului dumneavoastră.**

**Reacții de sevraj, incluzând bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială crescută și neliniște au fost raportate ocazional atunci când tratamentul cu acest medicament a fost oprit brusc, în**

**special dacă tratamentul a durat mai mult de 3 zile (vezi și punctul 4. Reacții adverse posibile). Dacă aveți aceste simptome, medicul dumneavoastră ar putea să reintroducă medicamentul și să reducă treptat doza.**

[denumirea comercială a medicamentului] împreună cu alte medicamente

În mod special, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

- medicamente pentru tensiunea arterială sau probleme ale inimii (cunoscute sub numele de beta-blocante sau blocante ale canalelor de calciu)
- **Medicamente pentru tratamentul depresiei, cum sunt inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (SSRI), inhibitorii de recaptare a serotoninei și norepinefrinei (SNRI) și inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO). Nu este recomandată utilizarea acestor medicamente în același timp cu [denumirea comercială a medicamentului] întrucât acestea pot crește riscul de sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol.**

Utilizarea [denumirea comercială a medicamentului] împreună cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare, crește riscul de somnolență, dificultăți de respirație (deprimare respiratorie), comă și chiar poate pune viața în pericol. Din această cauză, utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie luată în considerare numai atunci când alte tratamente nu sunt posibile. **Utilizarea concomitentă a opioidelor și medicamentelor utilizate pentru tratarea epilepsiei, nevralgiei sau anxietății (gabapentină și pregabalină) crește riscul de supradozaj cu opioide, deprimare respiratorie și poate pune viața în pericol.**

Sarcina și alăptarea

Siguranța acestui medicament nu a fost pe deplin stabilită la femeile gravide. Acest medicament trebuie administrat la femeile gravide numai dacă medicul consideră că beneficiul pentru mamă depășește orice risc posibil pentru făt.

**Dacă vi se administrează acest medicament în timpul travaliului sau în apropierea nasterii, poate afecta respirația copilului. Dumneavoastră și copilul veți fi monitorizați pentru semne de somnolență excesivă și respirație dificilă.**

4. Reacții adverse posibile

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la punctul 4. Reacții adverse posibile, cu frecvență necunoscută. Trebuie să înlocuiască altă formulare existentă, valabilă la nivel național, privind încetarea tratamentului cu [denumirea comercială a medicamentului]/posibil sindrom de sevraj, etc.:

**Sindrom de sevraj (se poate manifesta prin apariția următoarelor reacții adverse : creșterea frecvenței bătăilor inimii, creșterea tensiunii arteriale, stare de neliniște sau agitație, greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremurături și transpirație)**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la punctul 4. Reacții adverse posibile, cu frecvență necunoscută:

**Bătăi neregulate ale inimii (aritmie)**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la punctul 4. Reacții adverse posibile, frecvente:

**Tuse**

**ANEXA III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**



## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din ianuarie 2022
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	13 martie 2022
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	12 mai 2022