

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za remifentanil je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov o medsebojnem delovanju z gabapentinoidi (gabapentinom in pregabalinom) iz kliničnih preskušanj in literature odbor PRAC meni, da je medsebojno delovanje med remifentanilom in gabapentinoidi (gabapentinom in pregabalinom) dokazano. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo remifentanil.

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov o medsebojnih delovanjih s serotonergičnimi zdravili/serotoninskem sindromu iz literature in spontanih poročil, vključno z 1 primerom izboljšanja po ukinitvi in poslabšanja po ponovni uvedbi, odbor PRAC meni, da je medsebojno delovanje med remifentanilom in serotonergičnimi zdravili vsaj razumno možno. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo remifentanil.

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov o zlorabi in odvisnosti od drog (motnji uporabe opioidov) ter odtegnitvenem sindromu iz literature in spontanih poročil ter ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med remifentanilom ter zlorabo in odvisnostjo od drog (motnjo uporabe opioidov) in odtegnitvenim sindromom dokazana. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo remifentanil.

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov o respiratorni depresiji, povezani z nenamensko uporabo za zdravljenje bolečine pri porodu, iz kliničnih preskušanj in literature ter ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med uporabo remifentanila za zdravljenje bolečine pri porodu ter respiratorno depresijo dokazana. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo remifentanil.

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov o aritmiji iz spontanih poročil odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med remifentanilom in aritmijo vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo remifentanil.

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov o kašlju iz kliničnih preskušanj in spontanih poročil odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med remifentanilom in kašljem dokazana. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo remifentanil.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za remifentanil skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) remifentanil, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo remifentanil, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelj/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Opozorila se posodobijo na naslednji način:

~~Zloraba drog~~

~~Tako kot drugi opioidi, lahko tudi zdravilo Ultiva povzroči odvisnost.~~

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajočem se dajanju opioidov se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihološka odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD - opioid use disorder). Zloraba ali namerna nepravilna uporaba opioidov lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj OUD je večje pri bolnikih z osebno ali družinsko (starši ali sorojenci) anamnezo motenj uporabe substanc (vključno z motnjo uporabe alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. klinične depresije, anksioznosti in osebnostnih motenj).

Ukinitiv zdravljenja **in odtegnitveni sindrom**

Ponavljajoče se dajanje v kratkih časovnih intervalih skozi daljša obdobja lahko povzroči razvoj odtegnitvenega sindroma po koncu zdravljenja. V redkih primerih so po nenadni ukinitvi poročali o simptomih po ukinitvi zdravila [ime zdravila], ~~po ukinitvi zdravila Ultiva~~ vključno s tahikardijo, hipertenzijo in agitacijo, še zlasti po daljšem dajanju več kot 3 dni. V teh primerih sta bila koristna ponovna uvedba in postopno zmanjševanje infundiranja. Uporaba zdravila [ime zdravila] pri bolnikih na intenzivni negi in mehanski ventilaciji se ne priporoča za trajanje zdravljenja več kot 3 dni.

- Poglavlje 4.5

Informacije o medsebojnih delovanjih se posodobijo na naslednji način:

Sedativi, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila: Sočasna uporaba opioidov s sedativi, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, zvišuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednji živčni sistem. Pri sočasni uporabi morata biti odmerki in trajanje omejena (glejte poglavje 4.4). **Sočasna uporaba opioidov in gabapentoidov (gabapentina in pregabalina) zvečuje tveganje za preveliko odmerjanje opioidov, respiratorno depresijo in smrt.**

Sočasno dajanje remifentanila s serotonergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), zaviralci ponovnega privzema serotonina in norepinefrina (SNRI - Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors) ali zaviralci monoamin-oksidge (MAOI - Monoamine Oxidase Inhibitors), lahko zvečajo tveganje za serotoninski sindrom, ki je lahko smrtno nevaren. Pri sočasni uporabi MAOI je potrebna previdnost. Ireverzibilne MAOI je treba ukiniti vsaj 2 tedna pred uporabo remifentanila.

- Poglavlje 4.6

Poglavje se posodobi na naslednji način:

Porod in rojstvo

Ni dovolj podatkov, da bi bilo mogoče priporočiti uporabo zdravila [ime zdravila] med porodom in carskim rezom. Znano je, da remifentanil prehaja skozi posteljico pregrado in da lahko analogi fentanila povzročijo respiratorno depresijo pri otroku. **Če se remifentanil kljub temu daje, je treba bolnico in novorojenčka spremljati glede znakov prevelike sedacije ali respiratorne depresije (glejte poglavje 4.4).**

- Poglavje 4.8

Treba je dodati naslednji neželeni učinek pod organski sistem Psihiatrične motnje s pogostnostjo neznana:

Odtegnitveni sindrom

Treba je dodati naslednji neželeni učinek pod organski sistem Srčne bolezni s pogostnostjo neznana:

Aritmija

Treba je dodati naslednji neželeni učinek pod organski sistem Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora s pogostnostjo pogosti:

Kašelj

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo remifentanila obvestite zdravnika, če:

- **ste vi ali kdor koli v vaši družini kadar koli zlorabljali alkohol, zdravila na recept ali prepovedane droge ali pa ste bili od njih odvisni («zasvojenost»);**
- **kadite;**
- **ste kadar koli imeli težave z razpoloženjem (depresija, anksioznost ali osebna motnja) ali vas je zdravil psihiater zaradi drugih duševnih bolezni.**

To zdravilo vsebuje remifentanil, ki je opioidno zdravilo. Ponavljajoča se uporaba opioidnih zdravil proti bolečini lahko povzroči zmanjšanje učinkovitosti zdravila (zdravila se navadite). Poleg tega lahko povzroči odvisnost in zlorabo, ki lahko povzročita smrtno nevarno preveliko odmerjanje. Če vas skrbi, da ste morda postali odvisni od zdravila [ime zdravila], je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom.

Pri nenadni ukinitvi zdravljenja s tem zdravilom so občasno poročali o odtegnitvenih reakcijah, vključno z zelo hitrim srčnim utripom, visokim krvnim tlakom in nemirnostjo, še zlasti, če je zdravljenje trajalo več kot 3 dni (glejte tudi poglavje 4. Možni neželeni učinki). Če se pri vas pojavijo ti simptomi, bo zdravnik morda ponovno uvedel to zdravilo in nato postopno zmanjševal odmere.

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

Še zlasti obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete:

- zdravila za srce ali krvni tlak, kot so beta-blokatorji ali blokatorji kalcijevih kanalčkov;
- **Zdravila za zdravljenje depresije, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in norepinefrina (SNRI) in zaviralci monoamin- oksidaze (MAOI). Sočasna uporaba teh zdravil in zdravila [ime zdravila] se ne priporoča, saj lahko zvečajo tveganje za serotoniniski sindrom, ki je lahko smrtno nevaren.**

Sočasna uporaba zdravila [ime zdravila] in sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, zvečuje tveganje za omotico, težave z dihanjem (respiratorno depresijo) in komo ter je lahko smrtno nevarna. Zaradi tega je treba o sočasni uporabi razmisliti le, če ne obstajajo druge možnosti zdravljenja. **Sočasna uporaba opioidov in zdravil za zdravljenje epilepsije, živčne bolečine ali anksioznosti (gabapentin in pregabalin) zvečuje tveganje za preveliko odmerjanje opioidov in respiratorno depresijo ter je lahko smrtno nevarna.**

Nosečnost in dojenje

Varnost tega zdravila pri nosečnicah ni v celoti dokazana. To zdravilo se sme nosečnicam dajati le, če zdravnik presodi, da koristi za mater odtehtajo vsa možna tveganja za plod.

Če dobite to zdravilo med porodom ali blizu rojstva, lahko vpliva na dihanje vašega otroka. Vas in vašega otroka bodo spremljali glede znakov prevelike zaspanosti in težav z dihanjem.

4. Možni neželeni učinki

Treba je dodati naslednji neželeni učinek v poglavje 4 Možni neželeni učinki, z neznano pogostnostjo. Z njim se zamenjajo druga obstoječa nacionalna besedila v zvezi z ukinitvijo zdravljenja z zdravilom [ime zdravila]/možnim odtegnitvenim sindromom ipd.:

Odtegnitveni sindrom (ki se lahko kaže s pojavom naslednjih neželenih učinkov: hitrejši srčni utrip, visok krvni tlak, občutek nemirnosti ali agitacije, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, anksioznost, mrzlica, tresavica in potenje).

Treba je dodati naslednji neželeni učinek v poglavje 4 Možni neželeni učinki, z neznano pogostnostjo:

Nereden srčni utrip (aritmija)

Treba je dodati naslednji neželeni učinek v poglavje 4 Možni neželeni učinki, s pogostnostjo pogosti:

Kašelj

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2022
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	13. marec 2022
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	12. maj 2022