

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för remifentanil, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data om interaktion med gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) från kliniska prövningar och litteraturen anser PRAC att en interaktion mellan remifentanil och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) är fastställd. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen (PI) för de läkemedel som innehåller remifentanil ska ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data om interaktioner med serotonerga medel/serotoninsyndrom från litteraturen och spontana rapporter, inklusive 1 fall av ett positivt utsättande och återinsättande, anser PRAC att en interaktion mellan remifentanil och serotonerga medel åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att PI för de läkemedel som innehåller remifentanil ska ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om missbruk och beroende (opioidbrukssyndrom) och abstinenssyndrom från litteraturen och spontana rapporter och mot bakgrund av en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan remifentanil och missbruk och beroende (opioid brukssyndrom) och abstinenssyndrom är fastställt. PRAC drog slutsatsen att PI för de läkemedel som innehåller remifentanil ska ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data om andningsdepression som förknippats med off-label-behandling av smärta under värkarbetet från kliniska prövningar och litteraturen och mot bakgrund av en rimlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband för interaktionerna mellan användning av remifentanil för behandling av smärta under värkarbetet och andningsdepression har fastställts. PRAC drog slutsatsen att PI för de läkemedel som innehåller remifentanil ska ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data om arytmier från spontana rapporter, anser PRAC att ett orsakssamband mellan remifentanil och arytmier åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att PI för de läkemedel som innehåller remifentanil ska ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data om hosta från kliniska prövningar och spontana rapporter, anser PRAC att ett orsakssamband mellan remifentanil och hosta är fastställt. PRAC drog slutsatsen att PI för de läkemedel som innehåller remifentanil ska ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för remifentanil anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller remifentanil är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller remifentanil för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Varningarna ska ändras enligt följande:

Beroendeframkallande medel

I likhet med övriga opioider kan remifentanil framkalla beroende.

Tolerans och opioid brukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioid brukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioid brukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Utsättande av behandling **och abstinenssyndrom**

Upprepad administrering med korta intervall i längre perioder kan leda till utveckling av abstinenssyndrom efter avslutad behandling. Symtom efter utsättande av [läkemedlets namn], efter utsättande av Ultiva, inkluderar takykardi, hypertoni och agitation och har rapporterats i ett fåtal fall vid snabbt avbrytande, framför allt efter förlängd administrering i mer än 3 dagar. I de rapporterade fallen har återinsättning och gradvis minskning av infusionen varit fördelaktig. Användningen av [läkemedlets namn] vid intensivvård av mekaniskt ventilerade patienter rekommenderas inte för behandlingstid på mer än 3 dagar.

- Avsnitt 4.5

Interaktionerna ska ändras enligt följande:

Sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel: Samtidig användning av opioider och sederande läkemedel, såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sederande, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av en additiv CNS depressiv effekt. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). **Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.**

Samtidig administrering av remifentanil med serotonerga medel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan öka risken för serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av MAO-hämmare. Irreversibla MAO-hämmare ska sättas ut minst 2 veckor före användningen av remifentanil.

- Avsnitt 4.6

Avsnittet ska ändras enligt följande:

Värkarbete och förlossning

Det finns inte tillräckligt med data för att rekommendera [läkemedlets namn] för användning under pågående värkarbete eller vid kejsarsnitt. Det är klarlagt att remifentanil passerar över placenta och att fentanylanaloger kan orsaka andningsdepression hos barnet. **Om remifentanil ändå administreras måste patienten och det nyfödda barnet övervakas för tecken på alltför kraftig sedering eller andningsdepression (se avsnitt 4.4).**

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under the organsystemklassen "Psykiska störningar" med frekvensen "Ingen känd frekvens":

Abstinenssyndrom

Följande biverkning ska läggas till under the organsystemklassen "Hjärtat" med frekvensen "Ingen känd frekvens":

Arytmi

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklassen "Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum" med frekvensen "Vanliga":

Hosta

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du får [läkemedlets namn]

Varningar och försiktighet

Tala om för din läkare innan du använder remifentanil om:

- **Du eller någon annan i din familj någon gång missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller olagliga droger.**
- **Du röker.**
- **Du någon gång har haft problem med din sinnesstämning (depression, ångest eller en personlighetsstörning) eller har behandlats av en psykiater för andra psykiska sjukdomar.**

Detta läkemedel innehåller remifentanil, som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av opioida smärtstillande medel kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du vänjer dig vid det). Det kan också leda till beroende och missbruk, med risk för livshotande överdosering. Om du tror att du håller på att bli beroende av [läkemedlets namn] är det viktigt att du talar med läkare.

Abstinensreaktioner, inklusive snabba hjärtslag, högt blodtryck och rastlöshet, har ibland rapporterats när behandlingen med detta läkemedel plötsligt avbryts, särskilt när behandlingen har pågått i över tre dagar (se även avsnitt 4. Eventuella biverkningar). Om du upplever dessa symtom kan din läkare återinföra läkemedlet och gradvis minska dosen.

Andra läkemedel och [läkemedlets namn]

Det är särskilt viktigt att du talar om för din läkare eller apotekspersonal om du tar:

- Hjärt- eller blodtrycksmedicin, såsom betablockerare eller kalciumkanalblockerare
- **Läkemedel för behandling av depression, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Det rekommenderas inte att använda dessa läkemedel samtidigt med [läkemedlets namn] eftersom de kan öka risken för serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd.**

Samtidig användning av [läkemedlets namn] och lugnande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sömnhet, andningssvårigheter (andningsdepression) och koma och kan vara livshotande. På grund av detta ska samtidig användning endast övervägas när inga andra behandlingsalternativ är möjliga. **Samtidig användning av opioider och läkemedel som används för att behandla epilepsi, nervsmärta eller ångest (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och kan vara livshotande.**

Graviditet och amning

Säkerheten hos detta läkemedel har inte helt fastställts för gravida kvinnor. Detta läkemedel ska endast ges till gravida kvinnor om läkaren anser att nyttan för modern överstiger eventuella risker för fostret.

Om du får detta läkemedel under värkarbetet eller nära förlossningen kan det påverka ditt barns andning. Du och ditt barn kommer att övervakas för tecken på kraftig sömnhet och andningssvårigheter.

4. Eventuella biverkningar

Följande biverkning ska läggas till under avsnitt 4. Eventuella biverkningar, med frekvensen "ingen känd frekvens". Den bör ersätta andra befintliga nationella formuleringar om utsättande av behandling med [läkemedlets namn]/möjligt abstinenssyndrom etc.:

Abstinenssyndrom (kan ge upphov till följande biverkningar: ökad hjärtfrekvens, högt blodtryck, rastlöshet eller upprördhet, illamående, kräkningar, diarré, ångest, frossa, skakningar och svettningar)

Följande biverkning ska läggas till under avsnitt 4. Eventuella biverkningar, med frekvensen "ingen känd frekvens":

Oregelbunden hjärtrytm (arytmi)

Följande biverkning ska läggas till under avsnitt 4. Eventuella biverkningar, med frekvensen "vanliga":

Hosta

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	13 mars 2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	12 maj 2022