

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) remifentanilu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům o interakci s gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) získaných z klinických studií a odborné literatury považuje výbor PRAC lékovou interakci mezi remifentanilem a gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) za prokázanou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravných obsahujících remifentanil mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Vzhledem k dostupným údajům o interakcích se serotonergními látkami / serotoninovým syndromu z odborné literatury a spontánních hlášení, včetně 1 případu s pozitivní dechallenge a rechallenge, považuje výbor PRAC interakci mezi remifentanilem a serotonergními látkami za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravných obsahujících remifentanil mají být odpovídajícím způsobem změněny.

S ohledem na dostupné údaje o zneužívání léků a závislosti na lécích (poruchy způsobené užíváním opioidů) a syndromu z vysazení z odborné literatury a spontánních hlášení a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku výbor PRAC považuje příčinnou souvislost mezi remifentanilem a zneužíváním léků a lékovou závislostí (poruchy z užívání opioidů) a syndromem z vysazení za prokázanou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravných obsahujících remifentanil mají být odpovídajícím způsobem změněny.

S ohledem na dostupné údaje o respirační depresi v souvislosti s off-label podáním remifentanilu při porodní bolesti z klinických studií a literatury a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku se výbor PRAC domnívá, že je prokázán příčinný vztah mezi použitím remifentanilu k léčbě porodní bolesti a respirační depresí. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravných obsahujících remifentanil mají být odpovídajícím způsobem změněny.

S ohledem na dostupné údaje o arytmií ze spontánních hlášení považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi remifentanilem a arytmií za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravných obsahujících remifentanil mají být odpovídajícím způsobem změněny.

S ohledem na dostupné údaje o kašli získané z klinických studií a spontánních hlášení považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi remifentanilem a kašlem za prokázanou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravných obsahujících remifentanil mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se remifentanilu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících remifentanil zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem remifentanilu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Varování má být upraveno následovně:

Zneužívání léků

~~Utliva jako ostatní opioidy může vést ke vzniku závislosti.~~

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání opioidů může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy spojené s užíváním návykových látek (včetně poruch spojených s užíváním alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Přerušení léčby **a syndrom z vysazení**

Opakované podávání v krátkých intervalech po delší dobu může vést po ukončení léčby k rozvoji syndromu z vysazení. Příznaky po vysazení přípravku [název přípravku], ~~po vysazení přípravku~~ Utliva včetně tachykardie, hypertenze a agitovanosti, byly vzácně hlášeny při náhlém ukončení podávání, zejména po podávání delším než 3 dny. V nahlášených případech bylo prospěšné opětovné nasazení a postupné snižování infuze. Použití přípravku [název přípravku] u mechanicky ventilovaných pacientů v intenzivní péči se nedoporučuje, pokud léčba trvá déle než 3 dny.

- Bod 4.5

Interakce mají být doplněny následovně:

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné léky: Současné používání opioidů se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné léky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Dávka a doba souběžného užívání má být omezena (viz bod 4.4). **Současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.**

Současné podávání remifentanilu se serotonergními látkami, jako jsou například selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAO) může zvyšovat riziko serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav. Při současném užívání IMAO je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Ireverzibilní IMAO mají být vysazeny nejméně 2 týdny před použitím remifentanilu.

- Bod 4.6

Tento bod má být doplněn následovně:

Porodní bolesti a porod

K tomu, aby bylo použití přípravku [název přípravku] doporučeno během porodu nebo císařského řezu, nejsou k dispozici dostatečné údaje. Je známo, že remifentanil prochází placentární bariérou a analoga fentanylu mohou u dítěte způsobit respirační deprese. **V případě, že je remifentanil přesto podán, je třeba pacientku a novorozence sledovat, zda se neobjeví známky nadměrné sedace nebo respirační deprese (viz bod 4.4).**

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Psychiatrické poruchy s frekvencí není známo:

Syndrom z vysazení

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Srdeční poruchy s frekvencí není známo:

Arytmie

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Respirační, hrudní a mediastinální poruchy s frekvencí časté:

Kašel

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude [název přípravku] podán

Upozornění a opatření

Před použitím remifentanilu se porad'te se svým lékařem, jestliže:

- **Jste Vy nebo někdo z Vaší rodiny někdy zneužíval nebo byl závislý na alkoholu, přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo na nelegálních drogách („závislost“).**
- **Jste kuřák (kuřačka).**
- **Jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.**

Tento léčivý přípravek obsahuje remifentanil, což je opioid. Opakované užívání opioidních přípravků k léčbě bolesti může vést k tomu, že přípravek bude méně účinný (zvyknete si na něj). Může také vést k závislosti a zneužívání, které může vyústit v život ohrožující předávkování. Pokud máte obavy, že byste se mohl(a) stát na přípravku [název přípravku] závislý(á), je důležité, abyste se poradil(a) se svým lékařem.

Při náhlém ukončení léčby tímto přípravkem, zejména pokud léčba trvala déle než 3 dny, byly příležitostně hlášeny reakce z vysazení včetně zrychleného srdečního tepu, vysokého krevního tlaku a neklidu (viz také bod 4. Možné nežádoucí účinky). Pokud se u Vás tyto příznaky vyskytnou, může lékař přípravek znovu nasadit a postupně snižovat dávku.

Další léčivé přípravky a [název přípravku]

Informujte svého lékaře nebo lékárníka zejména v případě, jestliže užíváte:

- Léky na srdce nebo krevní tlak, jako jsou betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů

- **Přípravky k léčbě deprese, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a inhibitory monoaminoxidázy (MAO). Nedoporučuje se užívat tyto léky současně s přípravkem [název přípravku], protože mohou zvýšit riziko vzniku serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav.**

Současné používání přípravku [název přípravku] a sedativ (zklidňujících léků), jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné léky, zvyšuje riziko ospalosti, potíží s dýcháním (útlum dechu), kómatu a může být život ohrožující. Z tohoto důvodu je současné podávání určeno jen pro případy, kdy není možná jiná léčba. **Současné používání opioidů a přípravků k léčbě epilepsie, bolesti nervového původu nebo úzkosti (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, útlumu dýchání a může být život ohrožující.**

Těhotenství a kojení

Bezpečnost tohoto přípravku nebyla u těhotných žen zcela stanovena. Tento léčivý přípravek může být podáván těhotným ženám pouze v případě, že lékař usoudí, že přínos pro matku převyšuje případné riziko pro plod.

Pokud je Vám tento přípravek podáván během porodu nebo v době blízko porodu, může ovlivnit dýchání Vašeho dítěte. Vy i Vaše dítě budete sledováni, zda se u Vás neobjeví známky nadměrné ospalosti a potíže s dýcháním.

4. Možné nežádoucí účinky

V bodě 4. Možné nežádoucí účinky má být doplněn následující nežádoucí účinek s frekvencí není známo. Má nahradit ostatní stávající národní formulace týkající se ukončení léčby přípravkem [název přípravku] / možného abstinenčního syndromu atd.:

Příznaky z vysazení (mohou se projevit následující nežádoucí účinky: zvýšená srdeční frekvence, vysoký krevní tlak, pocit neklidu nebo rozrušení, pocit na zvracení, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení.)

V bodě 4. Možné nežádoucí účinky má být doplněn následující nežádoucí účinek s frekvencí není známo:

Nepřavidelný srdeční tep (arytmie)

V bodě 4. Možné nežádoucí účinky má být doplněn následující nežádoucí účinek s frekvencí časté:

Kašel

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	13. března 2022
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	12. května 2022