

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ремифентанил, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни относно взаимодействието с габапентиноиди (габапентин и прегабалин) от клинични изпитвания и от литературата PRAC счита, че взаимодействието между ремифентанил и габапентиноидите (габапентин и прегабалин) е установено. PRAC заключава, че продуктовата информация (ПИ) на продуктите, съдържащи ремифентанил, трябва да се измени съобразно това.

С оглед на наличните данни от литературата и от спонтанни съобщения за взаимодействия със серотонинергични средства/серотонинов синдром, включително 1 случай на отзвучаване след преустановяване на приложението и възобновяване при повторно започване на приложението, PRAC счита, че взаимодействие между ремифентанил и серотонинергични средства най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че ПИ на продуктите, съдържащи ремифентанил, трябва да се измени съобразно това.

С оглед на наличните данни от литературата и от спонтанни съобщения за лекарствена злоупотреба и зависимост (разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди), и синдром на отнемане, и предвид правдоподобния механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствената връзка между ремифентанил и лекарствена злоупотреба и зависимост (разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди), и синдром на отнемане е установена. PRAC заключава, че ПИ на продуктите, съдържащи ремифентанил, трябва да се измени съобразно това.

С оглед на наличните данни от клинични изпитвания и от литературата относно респираторна депресия, свързана с лечение извън одобрените показания на родилна болка, и предвид правдоподобния механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствената връзка между употребата на ремифентанил за лечение на родилна болка и респираторна депресия е установена. PRAC заключава, че ПИ на продуктите, съдържащи ремифентанил, трябва да се измени съобразно това.

С оглед на наличните данни от спонтанни съобщения за аритмия PRAC счита, че причинно-следствена връзка между ремифентанил и аритмия най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че ПИ на продуктите, съдържащи ремифентанил, трябва да се измени съобразно това.

С оглед на наличните данни от клинични изпитвания и от спонтанни съобщения за кашлица PRAC счита, че причинно-следствената връзка между ремифентанил и кашлица е установена. PRAC заключава, че ПИ на продуктите, съдържащи ремифентанил, трябва да се измени съобразно това.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за ремифентанил CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) ремифентанил, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи ремифентанил, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Предупрежденията трябва да се изменят както следва:

Лекарствена злоупотреба

Както всички опиоиди, *Ultiva* може да доведе до зависимост.

Толерантност и разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

При многократно приложение на опиоиди може да се развие толерантност, физическа и психична зависимост и разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (Opioid Use Disorder, OUD). Злоупотребата със или умишлената неправилна употреба на опиоиди може да доведе до предозирание и/или до смърт. Рискът от развиване на OUD е повишен при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за разстройства, дължащи се на употреба на вещества (включително разстройство, дължащо се на употреба на алкохол), при настоящи пушачи или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. голяма депресия, тревожност и личностни разстройства).

Спиране на лечението **и синдром на отнемане**

Многократното приложение на кратки интервали за продължителни периоди може да доведе до развитие на синдром на отнемане след прекратяване на лечението. Симптоми след отнемане на [търговско име] след отнемане на *Ultiva*, включително тахикардия, хипертония и възбуда, са съобщавани с рядка честота при рязко спиране на лечението, по-конкретно след продължително приложение, надвишаващо 3 дни. При съобщените случаи от полза са били повторно започване и постепенно спиране на вливанията. Употребата на [търговско име] при подложени на интензивно лечение пациенти на механична вентилация не се препоръчва за продължителност повече от 3 дни.

- Точка 4.5

Взаимодействията трябва да се изменят, както следва:

Седативни лекарства като бензодиазепини или лекарства с подобно действие: съпътстващата употреба на опиоиди със седативни лекарства като бензодиазепини или лекарства с подобно действие повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивния ефект на потискане на ЦНС. Дозата и продължителността на съпътстващата употреба трябва да се ограничат (вж. точка 4.4). **Съпътстващата употреба на опиоиди и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) повишава риска от предозирание с опиоиди, респираторна депресия и смърт.**

Едновременното приложение на ремифентанил със серотонинергични средства, като селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратното поемане на серотонина и нореpineфрина (SNRIs) или инхибитори на моноаминоксидазата (MAO инхибитори), може да повиши риска от серотонинов

синдром, потенциално животозастрашаващо състояние. Трябва да се внимава при съпътстващата употреба с MAO инхибитори. Приложението на необратимите MAO инхибитори трябва да се спре най-малко 2 седмици преди употреба на ремифентанил.

- Точка 4.6

Точката трябва да се измени, както следва:

Родов акт и раждане

Няма достатъчно данни, за да се даде препоръка за употребата на [търговско име] по време на раждане и цезарово сечение. Известно е, че ремифентанил преминава плацентарната бариера и фентаниловите аналози могат да причинят респираторна депресия при детето. **Ако въпреки това ремифентанил се приложи, пациентката и новороденото трябва да се наблюдават за признаци на прекомерна седация или респираторна депресия (вж. точка 4.4).**

- Точка 4.8

В СОК „Психични нарушения“, категория по честота „с неизвестна честота“ трябва да се добави следната нежелана реакция:

Синдром на отнемане

В СОК „Сърдечни нарушения“, категория по честота „с неизвестна честота“ трябва да се добави следната нежелана реакция:

Аритмия

В СОК „Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения“, категория по честота „чести“ трябва да се добави следната нежелана реакция:

Кашлица

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен [търговско име]

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате ремифентанил, ако:

- **Вие или някой от Вашето семейство някога е злоупотребявал със или е имал зависимост от алкохол, лекарства, отпускани по лекарско предписание, или незаконни наркотични вещества („зависимост“),**
- **Вие сте пушач,**
- **някога сте имали проблеми с настроението (депресия, тревожност или личностно разстройство) или сте били лекувани от психиатър за други психични заболявания.**

Това лекарство съдържа ремифентанил, който е опиоидно лекарство. Многократната употреба на опиоидни болкоуспокояващи може да доведе до намалена ефективност на лекарството (да привикнете към него). Може също така да доведе до зависимост и

злоупотреба, което може да причини животозастрашаващо предозиране. Ако имате притеснения, че може да станете зависими от [търговско име], е важно да се консултирате с Вашия лекар.

Понякога при внезапно спиране на лечението с това лекарство, особено когато лечението продължи повече от 3 дни, са съобщавани реакции на отнемане като ускорено сърцебиене, високо кръвно налягане и безпокойство (вижте и точка 4. „Възможни нежелани реакции“) Ако получите тези симптоми, Вашият лекар може отново да започне да Ви прилага лекарството и постепенно да намали дозата.

Други лекарства и [търговско име]

По-специално информирайте кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате:

- лекарства за сърцето или кръвното налягане като бета блокери или блокери на калциевите канали, .
- **лекарства за лечение на депресия като селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратното поемане на серотонина и норепинефрина (SNRIs) или инхибитори на моноаминоксидазата (MAO инхибитори). Не се препоръчва да използвате тези лекарства по едно и също време с [търговско име], тъй като те може да повишат риска от серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние.**

Съпътстващата употреба на [търговско име] и седативни лекарства като бензодиазепини или лекарства с подобно действие повишава риска от сънливост, затруднено дишане (респираторна депресия), кома и може да е животозастраваща. Поради това съпътстващата употреба трябва да се обмисли само когато другите възможности за лечение са невъзможни. **Съпътстващата употреба на опиоиди и лекарства, използвани за лечение на епилепсия, неврологична болка или тревожност (габапентин и прегабалин), повишава риска от предозиране с опиоиди и потискане на дишането и може да е животозастрашаваща.**

Бременност и кърмене

Безопасността на това лекарство не е напълно установена при бременни жени. Това лекарство трябва да се прилага на бременни жени само ако лекарят счита, че ползата за майката надвишава възможния риск за плода.

Ако това лекарство Ви се приложи по време на раждане или непосредствено преди раждане, то може да повлияе на дишането на Вашето новородено дете. Вие и Вашето новородено дете ще бъдете наблюдавани за признаци на прекомерна сънливост и затруднено дишане.

4. Възможни нежелани реакции

В точка 4. „Възможни нежелани реакции“, категория по честота „с неизвестна честота“ трябва да се добави следната нежелана реакция: Тя заменя другите съществуващи текстове на национално ниво относно преустановяване на лечението с [търговско име]/възможен синдром на отнемане и т.н.:

Синдром на отнемане (може да се прояви с поява на следните нежелани реакции: ускорен пулс, високо кръвно налягане, безпокойство или възбуда, гадене, повръщане, диария, тревожност, втрисане, треперене и изпотяване)

В точка 4. „Възможни нежелани реакции“, категория по честота „с неизвестна честота“ трябва да се добави следната нежелана реакция:

Неравномерен сърдечен пулс (аритмия)

В точка 4. „Възможни нежелани реакции“, категория по честота „чести“ трябва да се добави следната нежелана реакция:

Кашлица

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	януари 2022 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	13 март 2022 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	12 май 2022 г.