

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη ρεμφαιντανύλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για την αλληλεπίδραση με γκαπαπεντινοειδή (γκαπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη) από κλινικές δοκιμές και τη βιβλιογραφία, η PRAC θεωρεί ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ της ρεμφαιντανύλης και των γκαπαπεντινοειδών (γκαπαπεντίνης και πρεγκαμπαλίνης) έχει τεκμηριωθεί. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος (ΠΠ) των προϊόντων που περιέχουν ρεμφαιντανύλη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για αλληλεπιδράσεις με σεροτονεργικούς παράγοντες/το σεροτονινεργικό σύνδρομο από τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης σε 1 περίπτωση θετικής διακοπής της πρόκλησης και επαναπρόκλησης, η PRAC θεωρεί ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ της ρεμφαιντανύλης και σεροτονεργικών παραγόντων αποτελεί μια τουλάχιστον εύλογη δυνατότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ΠΠ των προϊόντων που περιέχουν ρεμφαιντανύλη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για την κατάχρηση φαρμάκων και την εξάρτηση (διαταραχή χρήσης οπιοειδών) και το στερητικό σύνδρομο από τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές και με βάση έναν ευλογοφανή μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της ρεμφαιντανύλης και της κατάχρησης φαρμάκων και της εξάρτησης (διαταραχής χρήσης οπιοειδών) και του στερητικού συνδρόμου έχει τεκμηριωθεί. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ΠΠ των προϊόντων που περιέχουν ρεμφαιντανύλη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για τη συσχετιζόμενη με την εκτός ενδείξεων θεραπεία του πόνου του τοκετού αναπνευστική καταστολή από κλινικές δοκιμές και τη βιβλιογραφία και με βάση έναν ευλογοφανή μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της χρήσης ρεμφαιντανύλης για τη θεραπεία του πόνου του τοκετού και της αναπνευστικής καταστολής έχει τεκμηριωθεί. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ΠΠ των προϊόντων που περιέχουν ρεμφαιντανύλη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για την αρρυθμία από αυθόρμητες αναφορές, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της ρεμφαιντανύλης και της αρρυθμίας αποτελεί μια τουλάχιστον εύλογη δυνατότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ΠΠ των προϊόντων που περιέχουν ρεμφαιντανύλη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για τον βήχα από κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της ρεμφαιντανύλης και του βήχα έχει τεκμηριωθεί. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ΠΠ των προϊόντων που περιέχουν ρεμφαιντανύλη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη ρεμφαιντανύλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ρεμφαιντανύλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρεμφαιντανύλη και διαθέτουν ήδη

Άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Οι προειδοποιήσεις θα πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

Κατάχρηση φαρμάκων

~~Όπως και άλλα οπιοειδή, το Ultiva ενδέχεται να προκαλέσει εξάρτηση.~~

Ανεκτικότητα και διαταραχή χρήσης οπιοειδών (κατάχρηση και εξάρτηση)

Με την επανειλημμένη χορήγηση οπιοειδών μπορεί να αναπτυχθεί ανεκτικότητα, σωματική και ψυχολογική εξάρτηση και διαταραχή χρήσης οπιοειδών (ΔΧΟ). Η κατάχρηση ή η εκούσια κακή χρήση οπιοειδών ενδέχεται να καταλήξει σε υπερδοσολογία ή/και στον θάνατο. Ο κίνδυνος εκδήλωσης ΔΧΟ είναι αυξημένος για ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό (γονείς ή αδέρφια) διαταραχής χρήσης ουσιών (συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής χρήσης οινοπνεύματος), τρέχοντες χρήστες προϊόντων καπνού ή ασθενείς με προσωπικό ιστορικό άλλων διαταραχών ψυχικής υγείας (π.χ. μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, άγχος και διαταραχές της προσωπικότητας).

Διακοπή της θεραπείας **και στερητικό σύνδρομο**

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε σύντομα χρονικά διαστήματα για παρατεταμένες περιόδους μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη στερητικού συνδρόμου μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Συμπτώματα μετά από διακοπή του [ονομασία προϊόντος] μετά από διακοπή του Ultiva, συμπεριλαμβανομένης ταχυκαρδίας, υπέρτασης και διέγερσης, έχουν αναφερθεί σπάνια μετά από απότομη διακοπή, ειδικά μετά από παρατεταμένη χορήγηση διάρκειας μεγαλύτερης των 3 ημερών. Στις περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί, υπήρξε ευεργετική η επανεισαγωγή και σταδιακή μείωση της δόσης έγχυσης. Η χρήση του [ονομασία προϊόντος] σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας δεν συνιστάται για διάρκεια αγωγής μεγαλύτερη από 3 ημέρες.

- Παράγραφος 4.5

Οι αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

Κατασταλτικά φάρμακα όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή σχετικά φάρμακα: Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών με κατασταλτικά φάρμακα όπως βενζοδιαζεπίνες ή σχετικά φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής, αναπνευστικής καταστολής, κώματος και θανάτου λόγω της προσθετικής κατασταλτικής δράσης στο ΚΝΣ. Η δόση και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης θα πρέπει να είναι περιορισμένες (βλ. παράγραφο 4.4). **Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και γκαμπαπεντινοειδών (γκαπαπεντίνης και πρεγκαμπαλίνης) αυξάνει τον κίνδυνο υπερδοσολογίας οπιοειδών, αναπνευστικής καταστολής και θανάτου.**

Η συγχορήγηση της ρεμφαινανίλης με έναν σεροτονεργικό παράγοντα, όπως εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), ή αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο συνδρόμου σεροτονίνης, μιας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή πάθησης. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης MAOI πρέπει να δίνεται προσοχή. Οι

μη αναστρέψιμοι ΜΑΟΙ θα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη χρήση ρεμφεντανίλης.

- Παράγραφος 4.6

Η ενότητα θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Τοκετός:

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να επιτρέπουν τη σύσταση του [ονομασία προϊόντος] για χρήση κατά τη διάρκεια του τοκετού και της καισαρικής τομής. Είναι γνωστό ότι η ρεμφαιντανύλη διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό και ότι τα ανάλογα της φαιντανύλης μπορούν να προκαλέσουν αναπνευστική καταστολή στο παιδί. **Σε περίπτωση που παρ' όλα αυτά χορηγηθεί ρεμφαιντανύλη, η ασθενής και το νεογνό πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία υπερβολικής καταστολής ή αναπνευστικής καταστολής (βλ. παράγραφο 4.4).**

- Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην ΚΟΣ «Ψυχιατρικές διαταραχές» με συχνότητα μη γνωστή:

Στερητικό σύνδρομο

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην ΚΟΣ «Καρδιακές διαταραχές» με συχνότητα μη γνωστή:

Αρρυθμία

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην ΚΟΣ «Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου» με συχνότητα συχνή:

Βήχας

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το [ονομασία προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε ρεμφαιντανύλη, εάν:

- **εσείς ή κάποιος στην οικογένειά σας έχετε ποτέ κάνει κατάχρηση ή είχατε εξάρτηση από το οινόπνευμα, συνταγογραφούμενα φάρμακα ή παράνομα ναρκωτικά («εθισμό»),**
- **είστε καπνιστής,**
- **είχατε ποτέ προβλήματα με τη διάθεσή σας (κατάθλιψη, άγχος ή διαταραχή προσωπικότητας) ή έχετε υποβληθεί σε θεραπεία από ψυχίατρο για άλλες ψυχικές ασθένειες.**

Αυτό το φάρμακο περιέχει ρεμφαιντανύλη, η οποία είναι ένα οπιοειδές φάρμακο. Η επανειλημμένη χρήση οπιοειδών αναλγητικών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το φάρμακο να είναι λιγότερο αποτελεσματικό (να το συνηθίσετε). Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εξάρτηση

και κατάχρηση, που μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα απειλητική για τη ζωή υπερδοσολογία. Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να αναπτύξετε εξάρτηση από το [ονομασία προϊόντος], είναι σημαντικό να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Αντιδράσεις στέρησης συμπεριλαμβανομένου γρήγορου καρδιακού παλμού, υψηλής αρτηριακής πίεσης και ανησυχίας έχουν αναφερθεί περιστασιακά, όταν η θεραπεία με αυτό το φάρμακο διακόπτεται ξαφνικά, ειδικά όταν η θεραπεία έχει διαρκέσει περισσότερο από 3 ημέρες (βλ. επίσης παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Εάν παρουσιάσετε αυτά τα συμπτώματα, ο γιατρός σας ενδέχεται να επανεισάγει το φάρμακο και να μειώσει βαθμιαία τη δόση.

Άλλα φάρμακα και [ονομασία προϊόντος]

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν παίρνετε:

- Φάρμακα για την καρδιά σας ή την αρτηριακή πίεση, όπως β-αποκλειστές ή αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου
- **Φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης όπως εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI) και αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI). Δεν συνιστάται η χρήση αυτών των φαρμάκων ταυτόχρονα με το [ονομασία προϊόντος], καθώς μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο συνδρόμου σεροτονίνης, μιας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή κατάστασης.**

Η ταυτόχρονη χρήση [ονομασία προϊόντος] και κατασταλτικών φαρμάκων, όπως βενζοδιαζεπινών ή σχετικών φαρμάκων, αυξάνει τον κίνδυνο υπνηλίας, δυσκολιών στην αναπνοή (αναπνευστική καταστολή), κώματος και ενδέχεται να είναι απειλητική για τη ζωή. Για τον λόγο αυτό, η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο, μόνο εάν δεν είναι δυνατές άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, του νευρικού άλγους ή του άγχους (γκαμπαπεντίνης και πρεγκαμπαλίνης) αυξάνει τον κίνδυνο υπερδοσολογίας οπιοειδών, αναπνευστικής καταστολής και ενδέχεται να είναι απειλητική για τη ζωή.

Κύηση και θηλασμός

Η ασφάλεια αυτού του φαρμάκου δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως στις έγκυες γυναίκες. Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους, μόνο εάν ο γιατρός θεωρεί ότι το όφελος για τη μητέρα υπερσκελίζει κάθε δυνατό κίνδυνο για το έμβρυο.

Εάν αυτό το φάρμακο σας χορηγηθεί κατά τη διάρκεια του τοκετού ή κοντά στη γέννηση, μπορεί να επηρεάσει την αναπνοή του μωρού σας. Εσείς και το μωρό σας θα παρακολουθείστε για σημεία υπερβολικής υπνηλίας και δυσκολίας στην αναπνοή.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα μη γνωστή. Θα πρέπει να αντικαταστήσει άλλες υφιστάμενες εθνικές διατυπώσεις αναφορικά με τη διακοπή της θεραπείας με το [ονομασία προϊόντος]/το πιθανό στερητικό σύνδρομο κτλ.:

Στερητικό σύνδρομο (μπορεί να εκδηλωθεί με την εμφάνιση των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών: αυξημένος καρδιακός ρυθμός, υψηλή αρτηριακή πίεση, αίσθηση ανησυχίας ή διέγερσης, ναυτία, έμετος, διάρροια, άγχος, ρίγη, τρόμος και εφίδρωση)

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα μη γνωστή:

Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία)

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα συχνή:

Βήχας

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιανουάριος 2022
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	13 Μαρτίου 2022
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	12 Μαΐου 2022