

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per alfentanil, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sull'abuso e sulla dipendenza da sostanze (disturbo da uso di oppioidi) derivati dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee e in considerazione di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che l'avvertenza esistente sulla dipendenza da sostanze e sul potenziale di abuso debba essere modificata.

Alla luce dei dati disponibili sull'interazione con gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) derivati dalle sperimentazioni cliniche e dalla letteratura, il PRAC ritiene che sia stabilita un'interazione avversa tra alfentanil e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin). Il PRAC conclude che le informazioni sul medicinale relative ai medicinali contenenti alfentanil debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su alfentanil il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i alfentanil sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti alfentanil fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato>
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato barrato)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4

L'avvertenza esistente deve essere modificata come segue:

~~Dipendenza da sostanze e potenziale di abuso~~ **Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)**

Con la somministrazione ripetuta di oppioidi possono svilupparsi tolleranza, ~~dipendenza~~ dipendenza fisica e psicologica **e disturbo da uso di oppioidi (OUD). L'abuso o l'uso improprio intenzionale di oppioidi può portare a un sovradosaggio e/o al decesso. Il rischio di sviluppare OUD è maggiore nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (compreso il disturbo da uso di alcol), negli attuali utilizzatori di tabacco o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi della salute mentale (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).**

~~I rischi sono maggiori nei pazienti con anamnesi personale o familiare di abuso di sostanze (compresi abuso o dipendenza da farmaci o alcol) o malattia mentale (ad es. depressione maggiore). Pertanto, è possibile che per ottenere lo stesso risultato sia necessaria una dose più elevata di Rapifen.~~

~~Dopo una brusca interruzione o una riduzione significativa della dose di oppioidi, la dipendenza fisica può provocare sintomi acuti di astinenza.~~

~~In modo analogo ad altri agonisti degli oppioidi, alfentanil può essere oggetto di abuso. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di Rapifen può portare al sovradosaggio e/o al decesso. Le persone a maggiore rischio di abuso di oppioidi possono comunque essere trattate in modo appropriato con Rapifen.~~

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta un'interazione, come di seguito riportato:

Farmaci quali barbiturici, benzodiazepine o farmaci correlati, neurolettici, anestetici generali e altri depressori non selettivi del SNC (ad esempio l'alcol) possono potenziare la depressione respiratoria degli oppioidi.

Nei pazienti che abbiano ricevuto tali farmaci depressori del SNC, la dose di [medicinale contenente alfentanil] necessaria sarà inferiore a quella abituale. L'uso concomitante con [medicinale contenente alfentanil] in pazienti che respirano spontaneamente può aumentare il rischio di depressione respiratoria, sedazione profonda, coma e decesso (vedere paragrafo 4.4). **L'uso concomitante di oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio di oppioidi, depressione respiratoria e decesso.**

Foglio illustrativo

Paragrafo 2.

Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di prendere questo medicinale se:

[....]

- lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali ("dipendenza");
- lei è un fumatore;
- lei ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali.

Questo medicinale contiene alfentanil che è un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di antidolorifici oppioidi può ridurre l'efficacia del farmaco (ci si abitua ad esso). Può inoltre portare a dipendenza e abuso, che possono provocare un sovradosaggio potenzialmente fatale. Se teme di poter diventare dipendente da [denominazione del medicinale], è importante che consulti il medico.

Informi il medico se lei e la sua famiglia avete precedenti di malattia mentale (come depressione), alcolismo o abuso di sostanze, in quanto il rischio di dipendenza da Rapifen potrebbe aumentare con la dose e la durata del trattamento. L'uso (anche a dosi terapeutiche) può portare a dipendenza fisica, che può provocare effetti di astinenza e la ricomparsa dei suoi problemi se interrompe improvvisamente il trattamento con questo medicinale.

L'uso concomitante di [denominazione del medicinale] e benzodiazepine (che possono aiutare a ridurre l'ansia e le crisi convulsive, a rilassare i muscoli e a indurre il sonno) aumenta il rischio di sonnolenza, difficoltà respiratorie (depressione respiratoria), coma e può essere potenzialmente fatale. Per questo motivo, l'uso concomitante deve essere considerato solo quando non siano possibili altre opzioni di trattamento. **L'uso concomitante di oppioidi e farmaci usati nel trattamento dell'epilessia, del dolore ai nervi o dell'ansia (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio di oppioidi, depressione respiratoria e può essere fatale.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di maggio 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	3 luglio 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	1 settembre 2022