

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Alfentanil wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zum Drogenmissbrauch und zur Abhängigkeit (Opioidgebrauchsstörung) aus der Literatur und aus Spontanmeldungen und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass der bestehende Warnhinweis zur Drogenabhängigkeit und zum Missbrauchspotenzial überarbeitet werden sollte.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Wechselwirkungen mit Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) aus klinischen Studien und der Literatur ist der PRAC der Auffassung, dass eine unerwünschte Wechselwirkung zwischen Alfentanil und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) nachgewiesen wurde. Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen alfentanilhaltiger Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Alfentanil der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Alfentanil enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Alfentanil enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II
Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Der bestehende Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

~~Drogenabhängigkeit und Missbrauchspotenzial~~ **Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)**

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische ~~Abhängigkeit~~ und psychische Abhängigkeit **sowie eine Opioidgebrauchsstörung** entwickeln. **Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Opioiden kann Überdosierungen und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.**

~~Die Risiken sind bei Patienten mit Substanzmissbrauch (einschließlich Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder Sucht) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte oder psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression) erhöht. Daher ist es möglich, dass eine höhere Dosis [alfentanilhaltiges Arzneimittel] erforderlich sein kann, um das gleiche Ergebnis zu erzielen.~~

~~Eine physische Abhängigkeit kann nach abruptem Absetzen oder nach einer signifikanten Dosisreduzierung von Opioiden zu akuten Entzugssymptomen führen.~~

~~Alfentanil kann in ähnlicher Weise wie andere Opioid-Agonisten missbraucht werden. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von [alfentanilhaltiges Arzneimittel] kann zu Überdosierungen und/oder zum Tod führen. Personen, bei denen ein erhöhtes Risiko für Opioid-Missbrauch besteht, können dennoch angemessen mit [alfentanilhaltiges Arzneimittel] behandelt werden.~~

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Arzneimittel wie Barbiturate, Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel, Neuroleptika, Allgemeinanästhetika und andere, nicht selektive ZNS-dämpfend wirkende Substanzen (z. B. Alkohol), können die Atemdepression von Opioiden verstärken.

Wenn Patienten solche ZNS-dämpfend wirkenden Arzneimittel erhalten haben, ist eine niedrigere Dosis [alfentanilhaltiges Arzneimittel] als üblich erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung mit [alfentanilhaltiges Arzneimittel] bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). **Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.**

Packungsbeilage

Abschnitt 2.

Was sollten Sie vor der Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, wenn:

[....]

- **Sie selbst oder ein Mitglied Ihrer Familie jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).**
- **Sie Raucher/Raucherin sind.**
- **Sie jemals psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder Persönlichkeitsstörung) oder wegen anderer psychischer Erkrankungen von einem Psychiater behandelt wurden.**

Dieses Arzneimittel enthält Alfentanil, das zu den Opioiden gehört. Die wiederholte Anwendung von Opioiden gegen Schmerzen kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam wird (Sie gewöhnen sich daran). Es kann auch zu Abhängigkeit und Missbrauch führen, wodurch es zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung kommen kann. Wenn Sie Bedenken haben, dass Sie von [Bezeichnung des Arzneimittels] abhängig werden könnten, wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt/Ihre Ärztin.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie und Ihre Familie in der Vergangenheit psychische Erkrankungen (wie Depressionen), Alkoholismus oder Drogenmissbrauch hatten, da das Risiko einer Abhängigkeit von [Bezeichnung des Arzneimittels] mit der Dosis und Dauer der Behandlung zunehmen kann. Die Anwendung (auch in therapeutischen Dosen) kann zu physischer Abhängigkeit führen, was zu Entzugseffekten und einem erneuten Auftreten Ihrer Probleme führen kann, wenn Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel plötzlich abbrechen.

Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] und Benzodiazepinen (die bei der Linderung von Angststörungen und Krampfanfällen helfen können und die die Muskeln entspannen und eine schlaffördernde Wirkung haben) erhöht das Risiko für Schläfrigkeit, Atembeschwerden (Atemdepression) sowie Koma und kann lebensbedrohlich sein. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Anwendung nur dann in Betracht gezogen werden, wenn anderen Behandlungsoptionen nicht möglich sind. **Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Arzneimitteln gegen Epilepsie, Nervenschmerzen oder Angststörungen (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko einer Opioid-Überdosierung und einer Atemdepression und kann lebensbedrohlich sein.**

Anhang III
Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. Juli 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	1. September 2022