

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for remifentanil er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Set i lyset af tilgængelige data for interaktion med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) fra kliniske studier og litteraturen, anser PRAC det for at være fastlagt, at der er en interaktion mellem remifentanil og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin). PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder remifentanil, skal ændres i henhold hertil.

Set i lyset af tilgængelige data for interaktion med serotonerge lægemidler/serotonergt syndrom fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i ét tilfælde en positiv *de-challenge* og *re-challenge*, anser PRAC det for at være en i det mindste rimelig mulighed, at der er en interaktion mellem remifentanil og serotonerge lægemidler. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder remifentanil, skal ændres i henhold hertil.

Set i lyset af tilgængelige data for lægemiddelmisbrug og afhængighed (opioidbrugsforstyrrelse) og abstinenssyndrom fra litteraturen og spontane rapporter, og set i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC det for at være fastlagt, at der er et kausalt forhold mellem remifentanil og lægemiddelmisbrug og afhængighed (opioidbrugsforstyrrelse) og abstinenssyndrom. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder remifentanil, skal ændres i henhold hertil.

Set i lyset af tilgængelige data for respirationsdepression forbundet med *off-label* behandling af fødselssmerter fra kliniske studier og litteraturen, og set i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC det for at være fastlagt, at der er et kausalt forhold mellem anvendelsen af remifentanil til behandling af veer og respirationsdepression. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder remifentanil, skal ændres i henhold hertil.

Set i lyset af tilgængelige data for arytmi fra spontane rapporter, anser PRAC det for at være en i det mindste rimelig mulighed, at der er et kausalt forhold mellem remifentanil og arytmi. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder remifentanil, skal ændres i henhold hertil.

Set i lyset af tilgængelige data om hoste fra kliniske studier og spontane rapporter, anser PRAC det for at være fastlagt, at der er et kausalt forhold mellem remifentanil og hoste. PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder remifentanil, skal ændres i henhold hertil.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for remifentanil er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder remifentanil, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende remifentanil allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Advarslerne skal ændres på følgende måde:

Misbrug

Som andre opioider kan remifentanil forårsage afhængighed.

Tolerans og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Tolerans, fysisk og psykologisk afhængighed og opioidbrugsforstyrrelse (*opioid use disorder, OUD*) kan udvikles ved gentagen administration af opioider. Misbrug eller forsætligt misbrug af opioider kan føre til overdosering og/eller døden. Risikoen for at udvikle OUD er forhøjet hos patienter med en personlig eller en familiær anamnese (forældre eller søskende) med stofbrugsforstyrrelser (herunder alkoholbrugsforstyrrelse) hos aktuelle tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Seponering af behandling **og abstinenssyndrom**

Gentagen administration med korte intervaller i længere perioder kan føre til udvikling af abstinenssyndrom efter behandlingsophør. Symptomer, f.eks. takykardi, hypertension og agitation, som følge af seponering af [produktnavn], efter seponering af remifentanil ved brat ophør (specielt efter forlænget administration i mere end 3 dage) er set sjældent. I de indberettede tilfælde har genindførelse og aftrapning af infusionen været til gavn. [Produktnavn] bør ikke anvendes til behandling af intensive patienter med mekanisk ventilation i mere end 3 dage.

- Pkt. 4.5

Interaktioner skal ændres på følgende måde:

Sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler: Samtidig brug af opioider og sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for sedering, respirationsdepression, koma og død som følge af additiv CNS-deprimerende virkning. Dosen og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4). **Samtidig brug af opioider og gabapentinoide (gabapentin og pregabalin) forhøjer risikoen for opioidoverdosering, respirationsdepression og død.**

Administration af remifentanil sammen med serotonerge lægemidler, såsom selektive serotonin-genoptagshæmmere (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI'ere*), serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI'ere*) eller monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) kan forhøje risikoen for serotonergt syndrom, en muligt livstruende tilstand. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af MAO-hæmmere, Irreversible MAO-hæmmere skal seponeres mindst 2 uger før anvendelse af remifentanil.

- Pkt. 4.6

Punktet skal ændres på følgende måde:

Veer og fødsel

Der er ikke tilstrækkelige data til at anbefale brug af remifentanil i forbindelse med veer og kejsersnit. Det er kendt, at remifentanil krydser placenta, og fentanyl analoger kan medføre respirationsdepression hos barnet. **Hvis remifentanil alligevel administreres, skal patienten og det nyfødte barn overvåges for tegn på for kraftig sedation eller respirationsdepression (se pkt. 4.4).**

- Pkt. 4.8

Den følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Psykiske forstyrrelser med en hyppighed på ikke kendt:

Abstinenssyndrom

Den følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Hjerte med en hyppighed på ikke kendt:

Arytmi

Den følgende bivirkning skal tilføjes Luftveje, thorax og mediastinum med en hyppighed på almindelig:

Hoste

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at få[produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til din læge, før du bruger remifentanil, hvis:

- **Du eller nogen i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("afhængighed").**
- **Du er ryger.**
- **Du nogensinde har haft problemer med din sindsstemning (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse), eller hvis du er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske lidelser.**

Dette lægemiddel indeholder remifentanil, som er et opioidt lægemiddel. Gentagen brug af opioide smertestillende midler kan føre til, at lægemidler bliver mindre effektive (du bliver tilvænnet). Det kan også føre til afhængighed og misbrug, som kan føre til en livstruende overdosering. Hvis du er bekymret for at blive afhængig af [produktnavn], er det vigtigt, at du kontakter lægen.

Abstinensreaktioner, herunder hurtig puls, højt blodtryk og rastløshed, er til tider blevet indberettet efter behandlingen med dette lægemiddel pludseligt er ophørt, især hvis behandlingen varede i mere end 3 dage (se også punkt 4, Bivirkninger). Hvis du oplever disse symptomer, kan lægen genstarte lægemidlet og gradvist nedsætte dosis.

Brug af anden medicin sammen med [Produktnavn]

Det er særlig vigtigt, at du fortæller lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager:

- medicin til behandling af dit hjerte eller blodtryk, f.eks. betablokkere eller calciumantagonister.
- **Medicin til behandling af depression, såsom selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI'ere), serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere (SNRI'er) og monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere). Disse lægemidler bør ikke bruges samtidigt med [produktnavn], da de kan øge risikoen for serotonergt syndrom, en mulig livstruende tilstand.**

Samtidig brug af [produktnavn] og beroligende midler, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler, øger risikoen for dødsghed, vejrtrækningsbesvær (respirationsdepression) og koma, og kan være livstruende. Derfor bør samtidig brug kun overvejes, når der ikke er andre behandlingsmuligheder. **Den samtidige brug af opioider og lægemidler, der anvendes til at behandle epilepsi, nervesmerter eller angst (gabapentin og pregabalin) forhøjer risikoen for en opioidoverdosering, respirationsdepression og kan være livstruende.**

Graviditet og amning

Sikkerheden af dette lægemiddel er ikke fuldt klarlagt hos gravide kvinder. Dette lægemiddel må kun gives til gravide kvinder, hvis lægen vurderer, at fordelene for moderen opvejer mulige risici for fosteret.

Hvis du får dette lægemiddel under fødslen eller tæt på fødslen, kan det påvirke dit barns vejrtrækning. Du og din barn vil blive overvåget for tegn på overdreven søvnighed og vejrtrækningsbesvær.

4. Bivirkninger

Den følgende bivirkning skal tilføjes under punkt 4. Bivirkninger med en hyppighed, der ikke er kendt. Det skal erstatte al eksisterende ordlyd angående ophør af behandling med [produktnavn] /Muligt abstinenssyndrom osv.:

Abstinenssyndrom (kan vise sig ved, at der opstår følgende bivirkninger: øget puls, højt blodtryk, rastløshed eller ophidselse, kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, rysten og svedtendens)

Den følgende bivirkning skal tilføjes under punkt 4. Bivirkninger med en hyppighed, der ikke er kendt:

Uregelmæssigt hjerteslag (arytmi)

Den følgende bivirkning skal tilføjes under punkt 4. Bivirkninger med en hyppighed på almindelig:

Hoste

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Januar 2022 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	13. marts 2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	12. maj 2022