

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 Remifentanil wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der vorliegenden Daten zur Wechselwirkung mit Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) aus klinischen Prüfungen und der Literatur ist der PRAC der Ansicht, dass eine Wechselwirkung zwischen Remifentanil und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) besteht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Remifentanil enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

In Anbetracht der vorliegenden Daten zu Wechselwirkungen mit serotonergen Wirkstoffen/zum Serotonin-Syndrom aus der Literatur und Spontanmeldungen, die einen Fall von Abklingen nach Absetzen und erneutes Auftreten nach Wiederaufnahme der Behandlung umfassen, ist der PRAC der Ansicht, dass eine Wechselwirkung zwischen Remifentanil und serotonergen Wirkstoffen zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Remifentanil enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

In Anbetracht der vorliegenden Daten zu Missbrauch und Abhängigkeit (Opioidgebrauchsstörung) sowie zum Entzugssyndrom aus der Literatur und Spontanmeldungen und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Remifentanil und Missbrauch und Abhängigkeit (Opioidgebrauchsstörung) sowie dem Entzugssyndrom besteht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Remifentanil enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

In Anbetracht der vorliegenden Daten zu Atemdepression im Zusammenhang mit der zulassungsüberschreitenden Behandlung von Wehenschmerzen aus klinischen Prüfungen und der Literatur und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Remifentanil zur Behandlung von Wehenschmerzen und Atemdepression besteht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Remifentanil enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

In Anbetracht der vorliegenden Daten zu Arrhythmie aus Spontanmeldungen ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Remifentanil und Arrhythmie zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Remifentanil enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

In Anbetracht der vorliegenden Daten zu Husten aus klinischen Prüfungen und Spontanmeldungen ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Remifentanil und Husten besteht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Remifentanil enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

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 Remifentanil der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Remifentanil 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 Remifentanyl 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 Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Die Warnhinweise sollten wie folgt geändert werden:

~~Missbrauch~~

~~Wie andere Opiode kann Remifentanil eine Abhängigkeit hervorrufen.~~

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Opioiden kann Überdosierung 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.

Absetzen von [Produktbezeichnung] **und Entzugssyndrom**

Die wiederholte Gabe in kurzen Abständen über längere Zeiträume kann nach Absetzen der Therapie zur Entstehung eines Entzugssyndroms führen. Nach Absetzen von

~~[Produktbezeichnung] Nach Absetzen von Ultiva~~ wurden selten Symptome wie Tachykardie, Hypertonie und Agitiertheit bei plötzlicher Beendigung der Infusion berichtet, insbesondere nach längerer Verabreichung von mehr als drei Tagen. In diesen Fällen waren eine Wiederaufnahme und ein Ausschleichen der Infusion vorteilhaft. Die Anwendung von [Produktbezeichnung] bei künstlich beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten über einen Zeitraum länger als drei Tage wird nicht empfohlen.

- Abschnitt 4.5

Die Wechselwirkungen sollten wie folgt geändert werden:

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). **Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Überdosierung, Atemdepression und Tod.**

Die gleichzeitige Gabe von Remifentanil und serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) kann das Risiko für ein Serotonin-Syndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von MAOI ist Vorsicht geboten. Irreversible MAOI sollten mindestens zwei Wochen vor der Anwendung von Remifentanil abgesetzt werden.

- Abschnitt 4.6

Der Abschnitt sollte wie folgt geändert werden:

Wehen und Geburt

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von [Produktbezeichnung] unter der Geburt, bei den Wehen oder beim Kaiserschnitt zu empfehlen. Es ist bekannt, dass Remifentanyl die Plazentaschranke passiert und Fentanylanaloga eine Atemdepression beim Kind hervorrufen können.

Falls Remifentanyl dennoch verabreicht wird, müssen die Patientin und das Neugeborene auf Anzeichen einer übermäßigen Sedierung oder Atemdepression überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ aufzunehmen:

Entzugssyndrom

Folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ aufzunehmen:

Arrhythmie

Folgende Nebenwirkung unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit der Häufigkeit „Häufig“ aufzunehmen:

Husten

Packungsbeilage:

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen [Produktbezeichnung] verabreicht wird?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Ihnen [Produktbezeichnung] verabreicht 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 sind.**
- **Sie jemals psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder Persönlichkeitsstörung) oder wegen anderer psychischer Erkrankungen von einem Psychiater behandelt wurden.**
- :

Dieses Arzneimittel enthält Remifentanyl, 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). Sie kann auch zu Abhängigkeit und Missbrauch führen, wodurch es zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung kommen kann. Wenn Sie Bedenken haben, dass Sie von [Produktbezeichnung] abhängig werden könnten, wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt.

Bei plötzlicher Beendigung der Behandlung mit diesem Arzneimittel, insbesondere nach mehr als dreitägiger Behandlung, wurden gelegentlich Entzugserscheinungen berichtet.

darunter schneller Herzschlag, hoher Blutdruck und Unruhe (siehe auch Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?). Wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten, wird Ihr Arzt möglicherweise die Behandlung mit dem Arzneimittel erneut beginnen und dann die Dosis schrittweise verringern.

Anwendung von [Produktbezeichnung] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen / anwenden:

- Arzneimittel für Ihr Herz oder Ihren Blutdruck, wie Betablocker oder Calcium-Kanalblocker
- **Arzneimittel für die Behandlung von Depression wie selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI). Es wird empfohlen, diese Arzneimittel nicht gleichzeitig mit [Produktbezeichnung] anzuwenden, da sie das Risiko für ein Serotonin-Syndrom, eine potenziell lebensbedrohlichen Krankheit, erhöhen können.**

Die gleichzeitige Anwendung von [Produktbezeichnung] und Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko für Schläfrigkeit, Atembeschwerden (Atemdepression), Koma und kann lebensbedrohlich sein. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Anwendung nur in Betracht gezogen werden, wenn es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Arzneimitteln gegen Epilepsie, Nervenschmerzen oder Angststörungen (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für eine Opioid-Überdosierung und Atemdepression und kann lebensbedrohlich sein.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit dieses Arzneimittels bei schwangeren Frauen ist noch nicht vollständig nachgewiesen. Während der Schwangerschaft sollte dieses Arzneimittel nur dann angewendet werden, wenn aus ärztlicher Sicht der Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus überwiegt.

Wenn Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, wenn Sie Wehen haben oder kurz vor der Geburt stehen, kann es Auswirkungen auf die Atmung Ihres Babys haben. Sie und Ihr Baby werden auf Anzeichen für übermäßige Schläfrigkeit und Atembeschwerden überwacht werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Folgende Nebenwirkung ist in Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ aufzunehmen. Sie sollte andere vorhandene nationale Formulierungen zu einem Absetzen der Therapie mit [Produktbezeichnung]/möglichen Entzugssyndrom usw. ersetzen:

Entzugssyndrom (kann sich durch Auftreten folgender Nebenwirkungen äußern: beschleunigter Herzschlag, hoher Blutdruck, Gefühl der Unruhe oder Aufgeregtheit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angst, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen)

Folgende Nebenwirkung ist in Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ aufzunehmen:

Unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie)

Folgende Nebenwirkung ist in Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ mit der Häufigkeit „Häufig“ aufzunehmen:

Husten

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	13. März 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	12. Mai 2022