

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s)
de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le rémifentanil, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur l'interaction avec les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) issues des essais cliniques et de la littérature, le PRAC considère qu'une interaction entre le rémifentanil et les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) est établie. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du rémifentanil devaient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur les interactions avec les agents sérotoninergiques/le syndrome sérotoninergique issues de la littérature et des notifications spontanées, y compris, dans un cas, un déchallenge et rechallenge positifs, le PRAC considère qu'une interaction entre le rémifentanil et les agents sérotoninergiques est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du rémifentanil devaient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur la pharmacodépendance (trouble de l'usage des opioïdes) et le syndrome de sevrage issues de la littérature et des notifications spontanées, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le rémifentanil et la pharmacodépendance (trouble de l'usage des opioïdes) et le syndrome de sevrage est établie. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du rémifentanil devaient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur la dépression respiratoire associée au traitement hors AMM des douleurs du travail issues des essais cliniques et de la littérature, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre l'utilisation du rémifentanil pour le traitement des douleurs du travail et la dépression respiratoire est établie. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du rémifentanil devaient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur l'arythmie issues des notifications spontanées, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le rémifentanil et l'arythmie est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du rémifentanil devaient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur la toux issues des essais cliniques et des notifications spontanées, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le rémifentanil et la toux est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant du rémifentanil devaient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au rémifentanil, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du rémifentanil demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du rémifentanil sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à

l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s)
autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Les mises en garde doivent être modifiées comme suit :

Pharmacodépendance

~~Comme les autres morphiniques, le rémifentanil peut induire une dépendance.~~

Tolérance et trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et pharmacodépendance)

L'administration répétée d'opioïdes peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et psychologique et un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). L'abus ou le mésusage intentionnel d'opioïdes peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de présenter un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Arrêt du traitement **et syndrome de sevrage**

L'administration répétée à intervalles rapprochés pendant des périodes prolongées peut entraîner l'apparition d'un syndrome de sevrage après l'arrêt du traitement. Suite à l'arrêt brutal de [nom du produit], des symptômes liés au sevrage incluant tachycardie, hypertension et agitation ont été rapportés peu fréquemment, en particulier après utilisation prolongée de plus de 3 jours. Dans ces cas, la reprise du traitement et son arrêt progressif ont été bénéfiques. L'utilisation de [nom du produit] chez les patients ventilés mécaniquement en Unité de Soins Intensifs n'est pas recommandée pour une durée de traitement supérieure à 3 jours.

- Rubrique 4.5

Les interactions doivent être modifiées comme suit :

Sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés : L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison d'un effet dépresseur additionnel sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage en opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.

La co-administration de rémifentanil avec un agent sérotoninergique, tel que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, pouvant menacer le pronostic vital. Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'IMAO. Les IMAO irréversibles doivent être interrompus au moins 2 semaines avant l'utilisation du rémifentanil.

- Rubrique 4.6

Cette rubrique doit être modifiée comme suit :

Travail et accouchement

Les données existantes sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du [nom du produit] pendant le travail et durant les césariennes. Le rémifentanil passe la barrière placentaire et les dérivés du fentanyl peuvent provoquer des dépressions respiratoires chez l'enfant. **Si toutefois le rémifentanil est administré, la patiente et le nouveau-né doivent être surveillés pour détecter tout signe de sédation excessive ou de dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).**

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes « Affections psychiatriques » avec une fréquence indéterminée :

Syndrome de sevrage

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes « Affections cardiaques » avec une fréquence indéterminée :

Arythmie

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » avec la fréquence « fréquent » :

Toux

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom du produit] ?

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser le rémifentanil :

- **si vous ou un membre de votre famille avez déjà consommé de façon abusive de l'alcool ou avez été dépendant(e) à l'alcool, à des médicaments sur ordonnance ou à des substances illicites (« addiction ») ;**
- **si vous fumez ;**
- **si vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été traité(e) par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.**

Ce médicament contient du rémifentanil, qui est un médicament opioïde. L'utilisation répétée d'analgésiques opioïdes peut rendre le médicament moins efficace (vous présentez une accoutumance). Elle peut également entraîner une dépendance et une consommation excessive qui peuvent aboutir à un surdosage pouvant menacer le pronostic vital. Si vous craignez de devenir dépendant(e) au [nom du produit], il est important de consulter votre médecin.

Des réactions de sevrage comprenant des battements de cœur rapides, une pression artérielle élevée et une agitation ont été occasionnellement rapportées lors de l'arrêt brutal du traitement par ce médicament, en particulier lorsque le traitement a duré plus de 3 jours (voir également rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels). Si vous présentez ces symptômes, votre médecin pourra vous demander de reprendre le médicament tout en réduisant progressivement la dose.

Autres médicaments et [nom du produit]

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez :

- des médicaments pour le cœur ou la tension artérielle, tels que des bêta-bloquants ou des inhibiteurs calciques ;
- **des médicaments pour le traitement de la dépression tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Il est déconseillé d'utiliser ces médicaments en même temps que [nom du produit] car ils peuvent augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection pouvant menacer le pronostic vital.**

L'utilisation concomitante de [nom du produit] et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés augmente le risque de somnolence, de difficultés à respirer (dépression respiratoire) et de coma, et peut menacer le pronostic vital. Pour cette raison, l'utilisation concomitante doit uniquement être envisagée lorsqu'aucune autre option thérapeutique n'est possible. **L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, les douleurs neuropathiques ou l'anxiété (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage en opioïdes, de dépression respiratoire et peut menacer le pronostic vital.**

Grossesse et allaitement

La sécurité de ce médicament n'a pas été totalement établie chez la femme enceinte. Ce médicament ne doit être administré aux femmes enceintes que si le médecin estime que le bénéfice pour la mère est supérieur à tout risque éventuel pour le fœtus.

Si ce médicament vous est administré pendant le travail ou à l'approche de l'accouchement, il peut affecter la respiration de votre bébé. Vous et votre bébé serez surveillés pour détecter tout signe de somnolence excessive et de difficulté à respirer.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

L'effet indésirable suivant doit être ajouté à la rubrique 4. Effets indésirables éventuels, avec une fréquence indéterminée. Ce paragraphe doit remplacer les autres formulations nationales existantes concernant l'arrêt du traitement par [nom du produit]/le syndrome de sevrage possible, etc. :

Syndrome de sevrage (peut se manifester par l'apparition des effets indésirables suivants : accélération du rythme cardiaque, hypertension artérielle, sensation d'agitation, nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration).

L'effet indésirable suivant doit être ajouté à la rubrique 4. Effets indésirables éventuels, avec une fréquence indéterminée :

Battements du cœur irréguliers (arythmie)

L'effet indésirable suivant doit être ajouté à la rubrique 4. Effets indésirables éventuels, avec la fréquence « fréquent » :

Toux

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de janvier 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	13 mars 2022
Mise en œuvre de l'avis <input type="checkbox"/> par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	12 mai 2022