

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor remifentanil, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de vanuit klinische onderzoeken en de literatuur beschikbare gegevens over de interactie met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline), is het PRAC van oordeel dat een interactie tussen remifentanil en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) is vastgesteld. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie (PI) van producten die remifentanil bevatten dienovereenkomstig aangepast dient te worden.

Gezien de vanuit de literatuur en via spontane meldingen beschikbare gegevens over interacties met serotonerge middelen/serotoninesyndroom, waaronder in 1 geval een positieve dechallenge en rechallenge, is het PRAC van oordeel dat een interactie tussen remifentanil en serotonerge middelen ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de PI van producten die remifentanil bevatten dienovereenkomstig aangepast dient te worden.

Gezien de vanuit de literatuur en via spontane meldingen beschikbare gegevens over overmatig geneesmiddelengebruik en geneesmiddelenafhankelijkheid (opioïdengebruiksstoornis) en onthoudingssyndroom, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen remifentanil en overmatig geneesmiddelengebruik en geneesmiddelenafhankelijkheid (opioïdengebruiksstoornis) en onthoudingssyndroom is vastgesteld. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de PI van producten die remifentanil bevatten dienovereenkomstig aangepast dient te worden.

Gezien de vanuit klinische onderzoeken en de literatuur beschikbare gegevens over ademhalingsdepressie gekoppeld aan off-label behandeling van barensweeën, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen het gebruik van remifentanil voor de behandeling van barensweeën en ademhalingsdepressie is vastgesteld. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de PI van producten die remifentanil bevatten dienovereenkomstig aangepast dient te worden.

Gezien de via spontane meldingen beschikbare gegevens over aritmie, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen remifentanil en aritmie ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de PI van producten die remifentanil bevatten dienovereenkomstig aangepast dient te worden.

Gezien de vanuit klinische onderzoeken en spontane meldingen beschikbare gegevens over hoest, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen remifentanil en hoest is vastgesteld. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de PI van producten die remifentanil bevatten dienovereenkomstig aangepast dient te worden.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor remifentanil is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) remifentanil bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te

worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die remifentanil bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

#### **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.4

De waarschuwingen dienen als volgt te worden gewijzigd:

~~Overmatig geneesmiddelengebruik~~

~~Net zoals andere opioïden kan remifentanil afhankelijkheid veroorzaken.~~

#### **Tolerantie en opioïdengebruiksstoornis (overmatig gebruik en afhankelijkheid)**

**Herhaalde toediening van opioïden kan leiden tot tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (OUD). Overmatig gebruik of opzettelijk misbruik van opioïden kan overdosering en/of overlijden tot gevolg hebben. De kans op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders, broers of zussen) van middelgebruiksstoornissen (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere geestelijke gezondheidsstoornissen (bijv. ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).**

Beëindiging van de behandeling **en onthoudingssyndroom**

**Herhaalde toediening met korte intervallen gedurende langere perioden kan leiden tot onthoudingssyndroom na beëindiging van de behandeling.** Onthoudingssymptomen van ~~remifentanil~~, waaronder tachycardie, hypertensie en agitatie worden af en toe gemeld bij plotselinge beëindiging, vooral na verlengde toediening van meer dan drie dagen. In die gevallen, is opnieuw starten en vervolgens geleidelijke vermindering van de infusie nuttig. Het gebruik van Ultiva bij mechanisch beademde intensive care patiënten wordt niet aanbevolen voor een behandelduur van langer dan drie dagen.

- Rubriek 4.5

De interacties dienen als volgt te worden gewijzigd:

Sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen: Het gelijktijdig gebruik van opioïden en sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen vergroot het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege de additief dempende werking op het centrale zenuwstelsel. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dient beperkt te zijn (zie rubriek 4.4).

**Gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) vergroot het risico op overdosering van opioïden, ademhalingsdepressie en overlijden.**

**Gelijktijdige toediening van remifentanil met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of monoamine-oxidaseremmers (MAOI's) kan het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, vergroten. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van MAOI's. Irreversibele MAOI's dienen ten minste 2 weken voorafgaand aan het gebruik van remifentanil te worden stopgezet.**

- Rubriek 4.6

De rubriek dient als volgt te worden gewijzigd:

Bevalling en geboorte

Er zijn onvoldoende gegevens om remifentanil te kunnen aanbevelen voor gebruik bij de bevalling en bij een keizersnede. Remifentanil passeert de placenta en fentanyl-analogen kunnen bij kinderen ademhalingsdepressie veroorzaken. **Ingeval remifentanil desondanks wordt toegediend, dienen de patiënte en de pasgeborene gemonitord te worden op tekenen van overmatige sedatie of ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4).**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen, met als frequentie 'niet bekend':

#### **Onthoudingssyndroom**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Hartaandoeningen, met als frequentie 'niet bekend':

#### **Aritmie**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen, met als frequentie 'vaak':

#### **Hoest**

### **Bijsluiter**

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

#### **Vertel het uw arts, voordat u remifentanil gaat gebruiken:**

- **Als u of iemand in uw familie ooit overmatig alcohol, receptgeneesmiddelen of drugs heeft gebruikt of daar ooit afhankelijk van is geweest ('verslaving').**
- **Als u rookt.**
- **Als u ooit problemen heeft gehad met uw stemming (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of als u ooit door een psychiater bent behandeld voor andere psychische aandoeningen.**

**Dit geneesmiddel bevat remifentanil, een sterke pijnstiller (opiaat). Herhaald gebruik van opiaten kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder werkzaam wordt (u raakt eraan gewend). Ook kan het leiden tot afhankelijkheid en overmatig gebruik en dat kan een levensbedreigende overdosering tot gevolg hebben. Als u bezorgd bent dat u misschien verslaafd raakt aan Ultiva, dan is het belangrijk dat u uw arts raadpleegt.**

**Onthoudingsreacties, zoals een snelle hartslog, een hoge bloeddruk en rusteloosheid, zijn af en toe gemeld wanneer de behandeling met dit geneesmiddel plotseling wordt stopgezet, met name wanneer de behandeling meer dan 3 dagen heeft geduurd (zie ook rubriek 4.**

**Mogelijke bijwerkingen). Als u deze symptomen krijgt, kan uw arts besluiten om opnieuw te beginnen met het geneesmiddel en daarna de dosis geleidelijk te verlagen.**

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel uw arts of apotheker vooral over het gebruik van:

- geneesmiddelen voor uw hart of bloeddruk, zoals bètablokkers of calciumkanaalblokkers.
- **Geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of monoamine-oxidaseremmers (MAOI's). Het wordt afgeraden om deze geneesmiddelen tegelijkertijd met Ultiva te gebruiken, want dat kan de kans verhogen op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende toestand.**

Gelijktijdig gebruik van Ultiva en kalmeringsmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen verhoogt de kans op sufheid, ademhalingsproblemen (ademhalingsdepressie), coma en kan levensbedreigend zijn. Daarom dient gelijktijdig gebruik alleen overwogen te worden wanneer andere behandelingsopties niet mogelijk zijn. **Gelijktijdig gebruik van opiaten en geneesmiddelen voor het behandelen van epilepsie, zenuwpijn of angst (gabapentine en pregabaline) verhoogt de kans op overdosering van opiaten en op onderdrukking van de ademhaling, en kan levensbedreigend zijn.**

Zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van dit geneesmiddel is niet volledig vastgesteld bij zwangere vrouwen. Dit geneesmiddel mag alleen aan zwangere vrouwen worden gegeven als de arts vindt dat het voordeel voor de moeder groter is dan een mogelijk risico voor de foetus.

**Als u dit geneesmiddel krijgt tijdens weeën of vlak voor de bevalling, dan kan het invloed hebben op de ademhaling van uw baby. U en uw baby zullen gecontroleerd worden op tekenen van overmatige slaperigheid en ademhalingsproblemen.**

4. Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd in rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen, met als frequentie 'niet bekend'. Het dient andere bestaande nationale bewoordingen met betrekking tot beëindiging van de behandeling met Ultiva/mogelijk onthoudingssyndroom, enz., te vervangen:

**Onthoudingssyndroom (kan tot uiting komen door het optreden van de volgende bijwerkingen: verhoogde hartslag, hoge bloeddruk, gevoel van rusteloosheid of opwinding en onrust (agitatie), misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, onvrijwillig beven (tremor) en zweten)**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd in rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen, met als frequentie 'niet bekend':

**Onregelmatige hartslag (aritmie)**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd in rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen, met als frequentie 'vaak':

**Hoest**

**Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**



## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	januari 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	13 maart 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	12 mei 2022