

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 alfentanil, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over geneesmiddelmisbruik en -afhankelijkheid (stoornis in het gebruik van opioïden) uit de literatuur en spontane meldingen en gezien het bestaan van een plausibel werkingsmechanisme is het PRAC van oordeel dat de bestaande waarschuwing over geneesmiddelaafhankelijkheid en potentieel voor misbruik moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over de interactie met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) uit klinische proeven en de literatuur is het PRAC van oordeel dat er een ongewenste interactie tussen alfentanil en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) is vastgesteld. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die alfentanil bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

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 alfentanil is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) alfentanil 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 alfentanil 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 bestaande waarschuwing dient als volgt te worden gewijzigd:

~~Geneesmiddelenafhankelijkheid en potentieel voor misbruik~~ **Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)**

Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen zich tolerantie, lichamelijke afhankelijkheid, en psychologische afhankelijkheid **en stoornis in het gebruik van opioïden (opioid use disorder, OUD)** ontwikkelen. **Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornis in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).**

~~Patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis van middelenmisbruik (waaronder drugs of alcoholmisbruik of verslaving) of psychische stoornissen (zoals depressie) lopen een verhoogd risico. Het is daarom mogelijk dat een hogere dosis Rapifen nodig is om hetzelfde resultaat te verkrijgen.~~

~~Lichamelijke afhankelijkheid kan leiden tot acute ontwenningssymptomen na plotseling stoppen of een significante dosisverlaging van opioïden.~~

~~Alfentanil kan op soortgelijke wijze worden misbruikt als andere opioïde-agonisten. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Rapifen kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Personen met een verhoogd risico op opioïdenmisbruik kunnen wel op passende wijze worden behandeld met Rapifen.~~

- Rubriek 4.5

De volgende interactie dient te worden toegevoegd:

Geneesmiddelen zoals barbituraten, benzodiazepinen of daaraan verwante geneesmiddelen, neuroleptica, algemene anesthetica en andere, niet-selectieve CZS-dempende middelen (bijv. alcohol) kunnen de ademhalingsdepressie van opioïden versterken.

Wanneer patiënten dergelijke CZS-dempende middelen toegediend hebben gekregen, zal de vereiste dosis [alfentanil bevattend middel] lager zijn dan normaal. Gelijktijdig gebruik met [alfentanil bevattend middel] bij patiënten met spontane ademhaling kan het risico op ademhalingsdepressie, diepe sedatie, coma en overlijden verhogen (zie rubriek 4.4). **Het gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op opioïdoverdosering, ademhalingsdepressie en overlijden.**

Bijsluiter

Rubriek 2.

Wanneer mag u dit middel niet innemen of

moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend als:

[...]

- **u of iemand in uw familie ooit misbruik heeft gemaakt of ooit afhankelijk is geweest van alcohol, geneesmiddelen op recept of illegale drugs ("verslaving");**
- **u een roker bent;**
- **u ooit problemen met uw stemming heeft gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of door een psychiater bent behandeld voor andere psychische stoornissen.**

Dit geneesmiddel bevat alfentanil, een opioïde geneesmiddel. Herhaald gebruik van opioïde pijnstillers kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder werkzaam is (omdat u eraan gewend raakt). Het kan ook afhankelijkheid en misbruik veroorzaken, wat kan leiden tot levensbedreigende overdosering. Als u bang bent dat u afhankelijk wordt van [productnaam], is het belangrijk dat u contact opneemt met uw arts.

Informeer uw arts als u of uw familie een voorgeschiedenis heeft van psychische stoornissen (zoals depressie), alcoholisme of drugsmisbruik, aangezien het risico van afhankelijkheid van Rapifen al naargelang de dosis en de duur van de behandeling kan toenemen. Gebruik (zelfs bij therapeutische doses) kan lichamelijke afhankelijkheid veroorzaken, wat kan leiden tot ontwenningsverschijnselen en een terugkeer van de problemen als u plotseling stopt met het innemen van geneesmiddel.

Gelijktijdig gebruik van [productnaam] en benzodiazepinen (die kunnen helpen angst en epileptische aanvallen te verminderen, de spieren te ontspannen en slaap op te wekken) verhoogt het risico op sufheid, ademhalingsproblemen (ademhalingsdepressie) en coma en kan levensbedreigend zijn. Daarom dient gelijktijdig gebruik alleen te worden overwogen wanneer andere behandelingsopties niet mogelijk zijn. **Het gelijktijdig gebruik van opioïden en geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie, zenuwpijn of angst (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op overdosering van opioïden en problemen met ademen. Dit kan levensbedreigend zijn.**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	mei 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 juli 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	1 september 2022