

## **Bilag I**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

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

I betragtning af de tilgængelige data vedrørende interaktionen med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) fra kliniske forsøg og litteraturen er PRAC af den opfattelse, at en interaktion mellem hydromorphon og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) er påvist. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder hydromorphon, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I betragtning af de tilgængelige data vedrørende misbrug og afhængighed (*opioid use disorder*) fra litteraturen og spontane rapporter og i betragtning af den mulige virkningsmekanisme, er PRAC af den opfattelse, at den eksisterende advarsel om afhængighed og muligt misbrug bør ændres.

I betragtning af de tilgængelige data vedrørende risikoen for central søvnapnø (CSA) fra litteraturen og fra spontane rapporter, herunder mindst tre mulige hydromorphon-specifikke tilfælde, der rapporterer om central søvnapnø, som er diagnosticeret ved polysomnografi, og som viser en tæt tidsmæssig relation, af hvilke to udviste en *positiv dechallenge*, og i betragtning af den mulige virkningsmekanisme, er PRAC af den opfattelse, at der i det mindste er en rimelig mulighed for, at der er en kausal sammenhæng mellem hydromorphon og central søvnapnø, og produktinformationen bør opdateres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

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

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen for produkter omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende hydromorphon 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**

- Punkt 4.4

En forstærket advarsel skal tilføjes som følger:

#### **Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)**

**Tolerance, fysisk og/eller psykisk afhængighed og opioidmisbrug (*opioid use disorder* (OUD)) kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider.**

**Misbrug eller forsætligt misbrug af [produktnavn] kan resultere i overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).**

**Ved tegn på lægemiddelsøgende misbrugsadfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger på et for tidligt tidspunkt) vil patienter have behov for overvågning. Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådføring med en misbrugsspecialist overvejes.**

Fjern sætning (eller lignende ordlyd) hvis til stede: *"Hvis det imidlertid anvendes som tilsigtet hos patienter med kroniske smerter, er risikoen for at udvikle fysisk og psykisk afhængighed mærkbart reduceret"*

Fjern sætning (eller lignende ordlyd) hvis til stede: *"Der findes på nuværende tidspunkt ingen tilgængelige data vedrørende incidensen af psykisk afhængighed hos kroniske smertepatienter"*

Fjern sætning (eller lignende ordlyd) hvis til stede: *"Hydromorphon har en misbrugsprofil, der svarer til andre stærke opioidagonister og kan opsøges og misbruges af personer med latente eller manifesterede afhængighedsforstyrrelser. Der findes en mulighed for udvikling af psykisk afhængighed (afhængighed) af opioidanalgetika, herunder hydromorphon. [Produktnavn] bør anvendes med særlig opmærksomhed hos patienter med alkoholmisbrug eller lægemiddelmisbrug i anamnesen."*

- Punkt 4.4

En advarsel skal tilføjes som følger:

#### **Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser**

**Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA (se pkt. 4.8). Det skal overvejes at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.**

- Punkt 4.5

Interaktioner skal ændres som følger:

#### **Centralnervesystem (CNS):**

**Beroligende lægemidler såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler: Samtidig brug af opioider og beroligende lægemidler såsom benzodiazepiner eller relaterede lægemidler øger risikoen for**

sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af den additive CNS-dæmpende virkning. Dosis og varigheden af samtidig brug skal begrænses (se pkt. 4.4). Stoffer, der dæmper CNS, omfatter, men er ikke begrænset til: andre opioider, anxiolytika, sovemidler og sedativa (herunder benzodiazepiner), antipsykotika, anæstetika (f.eks. barbiturater), antiemetika, antidepressiva, antihistaminer, phenothiaziner og alkohol. Alkohol kan også forstærke hydromorphons farmakodynamiske virkning. Samtidig brug bør undgås.

**Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for opioidoverdosis, respirationsdepression og død.**

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes systemorganklasse nervesystemet med hyppighed ukendt:

**Central søvnnapnøsyndrom**

**Indlægsseddel**

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at tage/bruge [hydromorphon-indeholdende produkt]

Advarsler og forsigtighedsregler

Fjern sætning (eller lignende ordlyd) hvis til stede: "~~Hvis dette lægemiddel anvendes som tilsigtet hos patienter med kroniske smertetilstande, er risikoen for fysisk og psykisk afhængighed lav.~~"

Følgende ændringer anbefales:

Tal med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager/bruger [produktnavn], hvis:

[...]

~~—er eller på noget tidspunkt har været afhængig af alkohol eller stoffer eller har en kendt afhængighed af opioider;~~

**- du eller nogen i din familie på noget tidspunkt har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("afhængighed").**

**- du er ryger.**

**- du på noget tidspunkt har haft problemer med dit humør (depression, angst eller personlighedsforstyrrelse), eller hvis du er blevet behandlet for andre psykiske sygdomme hos en psykiater.**

**Dette lægemiddel indeholder hydromorphon, som er et opioidlægemiddel. Gentagen brug af smertestillende opioidlægemidler kan medføre, at lægemidlet bliver mindre virksomt (du bliver vænnet til det).**

**Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til afhængighed og misbrug og medføre indtagelse af en livstruende overdosis. Hvis du er bekymret for, om du vil blive afhængig af [produktnavn], er det vigtigt at du rådfører dig med din læge.**

Samtidig brug af [produktnavn] og benzodiazepiner (der kan hjælpe med at mindske angst og krampeanfald, afslappe musklerne og fremkalde søvn) øger risikoen for dødsghed, vejrtrækningsbesvær (respirationsdepression) og koma og kan være livstruende. Derfor bør samtidig brug kun overvejes, når der ikke er andre behandlingsmuligheder. **Samtidig brug af opioider og lægemidler anvendt til at behandle epilepsi, nervesmerter eller angst (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for opioidoverdosis, respirationsdepression og kan være livstruende.**

**Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser**

**[Produktnavn] kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser såsom søvnnapnø (pauser i vejrtrækningen under søvn) og søvnrelateret hypoksæmi (lavt iltniveau i blodet). Symptomerne kan inkludere pauser i vejrtrækningen under søvn, natlige opvågninger på grund**

**af åndenød, problemer med at sove igennem eller overdreven døsighed i løbet af dagen. Kontakt lægen, hvis du eller en anden observerer disse symptomer. Din læge kan overveje at nedsætte din dosis.**

- Punkt 4. Bivirkninger

Hyppighed ukendt:

**Søvnapnø (pauser i vejrtrækningen under søvn)**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

|                                                                                                                         |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Vedtagelse af CMDh's indstilling:                                                                                       | CMDh-møde juli 2022 |
| Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:                          | 04/09/2022          |
| Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 03/11/2022          |