

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 Hydromorphon wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zur Wechselwirkung zwischen Gabapentinoïden (Gabapentin und Pregabalin) aus klinischen Studien und der Literatur ist der PRAC der Ansicht, dass eine unerwünschte Wechselwirkung zwischen Hydromorphon und Gabapentinoïden (Gabapentin und Pregabalin) vorliegt. Der PRAC ist zu dem Schluss gelangt, dass die Produktinformation von Hydromorphon-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollte.

Angesichts der verfügbaren Daten über Drogenmissbrauch und Abhängigkeit (Opioidgebrauchsstörung) aus der Literatur und aus Spontanmeldungen und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC zu dem Schluss gelangt, dass die bestehenden Warnhinweise zur Abhängigkeit und zum Potenzial des Drogenmissbrauchs entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten über das Risiko einer zentralen Schlafapnoe aus der Literatur und aus Spontanmeldungen, einschließlich mindestens drei möglicher Hydromorphon-spezifischer Fälle, bei denen eine durch Polysomnographie diagnostizierte zentrale Schlafapnoe gemeldet wurde, die einen engen zeitlichen Zusammenhang zeigten und von denen zwei eine positive De-Challenge aufwiesen, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Hydromorphon und zentraler Schlafapnoe zumindest eine realistische Möglichkeit darstellt und dass die Produktinformation 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 Hydromorphon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Hydromorphon 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 Hydromorphon 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

Es sollte der folgende verstärkte Warnhinweis hinzugefügt werden:

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 [Name des Arzneimittels] 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.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Satz (oder ähnlichen Wortlaut) entfernen, falls vorhanden: ~~„Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist das Risiko für die Entwicklung einer körperlichen oder psychischen Abhängigkeit jedoch erheblich geringer.“~~

Satz (oder ähnlichen Wortlaut) entfernen, falls vorhanden: ~~“Es liegen keine Daten zur tatsächlichen Inzidenz von psychischer Abhängigkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen vor“~~

Satz (oder ähnlichen Wortlaut) entfernen, falls vorhanden: ~~„Hydromorphon hat ein ähnliches Missbrauchsprofil wie andere starke Opioid-Agonisten und kann von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen verlangt und missbraucht werden. Es besteht das Potenzial für die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit (Sucht) von Opioid-Analgetika, einschließlich Hydromorphon. [Name des Arzneimittels] ist bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht anzuwenden.“~~

- Abschnitt 4.4

Es sollte der folgende Warnhinweis hinzugefügt werden:

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

- Abschnitt 4.5

Die Wechselwirkungen sollten wie folgt ergänzt werden:

Zentralnervensystem (ZNS):

~~Beruhigungsmittel wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:~~ Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder vergleichbare Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Zu den Arzneimittel, die das ZNS beeinflussen, zählen u. a.: andere Opioide, Anxiolytika, Hypnotika und Beruhigungsmittel (einschließlich Benzodiazepine), Antipsychotika, Anästhetika (z. B. Barbiturate), Antiemetika, Antidepressiva, Antihistaminika, Phenothiazine und Alkohol. Alkohol kann ebenfalls die pharmakodynamischen Effekte von Hydromorphon verstärken; eine gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Packungsbeilage

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Hydromorphon-haltigen Arzneimittels] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Satz (oder ähnlichen Wortlaut) entfernen, falls vorhanden: *„Wenn dieses Arzneimittel gemäß seiner Bestimmung bei Patienten angewendet wird, die an chronischen Schmerzzuständen leiden, ist das Risiko für eine körperliche und psychische Abhängigkeit gering.“*

Die folgenden Änderungen werden empfohlen:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [Name des Arzneimittels] <einnehmen> <anwenden>, wenn:

[...]

– Sie von Alkohol oder Drogen abhängig sind oder in der Vergangenheit waren, oder wenn Sie eine bekannte Opioid-Abhängigkeit haben;

- 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 Hydromorphon, 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).

Die wiederholte Anwendung von [Name des Arzneimittels] kann zu Abhängigkeit und Missbrauch führen, wodurch es zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung kommen kann. Wenn Sie befürchten, dass Sie von [Name des Arzneimittels] abhängig werden könnten, wenden Sie sich

unbedingt an Ihren Arzt.

Die gleichzeitige Anwendung von [Name des Arzneimittels] und Benzodiazepinen (die bei der Verringerung von Angstzuständen und Krampfanfällen helfen können, die Muskeln entspannen und Schlaf fördern) erhöht das Risiko für Benommenheit, Atembeschwerden (Atemdepression) und Koma und kann lebensbedrohlich sein. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Verwendung nur in Betracht gezogen werden, wenn keine anderen Behandlungsoptionen möglich sind. **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.**

Schlafbezogene Atemstörungen

[Name des Arzneimittels] kann schlafbezogene Atemstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafs, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt kann eine Verringerung der Dosis in Betracht ziehen.

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit nicht bekannt:

Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	04. September 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	03. November 2022