

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την υδρομορφόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την αλληλεπίδραση με τα γκαμπαπεντινοειδή (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη) από κλινικές δοκιμές και από τη βιβλιογραφία, η PRAC θεωρεί ότι τεκμηριώνεται μια ανεπιθύμητη αλληλεπίδραση μεταξύ υδρομορφόνης και γκαμπαπεντινοειδών (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη). Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν υδρομορφόνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την κατάχρηση και την εξάρτηση από φάρμακα (διαταραχή χρήσης οπιοειδών) από τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές και εν όψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η υπάρχουσα προειδοποίηση σχετικά με την εξάρτηση από φάρμακα και την πιθανότητα κατάχρησης θα πρέπει να τροποποιηθεί.

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τον κίνδυνο κεντρικής υπνικής άπνοιας (CSA) από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον τριών πιθανώς σχετιζόμενων ειδικά με την υδρομορφόνη περιστατικών υπνικής άπνοιας, όπως διαγνώστηκαν με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, τα οποία καταδεικνύουν στενή χρονική σχέση και εκ των οποίων τα δύο επέδειξαν θετική σχέση αποπρόκλησης, και εν όψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ υδρομορφόνης και κεντρικής υπνικής άπνοιας αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα και οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να επικαιροποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ων) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την υδρομορφόνη η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) υδρομορφόνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδρομορφόνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και της αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή):

## Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί μια ενισχυμένη προειδοποίηση ως εξής:

### Ανοχή και διαταραχή χρήσης οπιοειδών (κατάχρηση και εξάρτηση)

Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση οπιοειδών, όπως η υδρομορφόνη, ενδέχεται να αναπτυχθεί ανοχή, σωματική και ψυχολογική εξάρτηση, καθώς και διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD).

Η κατάχρηση ή εκούσια κακή χρήση του [ονομασία προϊόντος] ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερδοσολογία ή/και θάνατο. Ο κίνδυνος εκδήλωσης OUD είναι αυξημένος σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό (γονείς ή αδέρφια) διαταραχής χρήσης ουσιών (συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής χρήσης αλκοόλ), τρέχοντες χρήστες προϊόντων καπνού ή ασθενείς με προσωπικό ιστορικό άλλων διαταραχών ψυχικής υγείας (π.χ. μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, άγχος και διαταραχές της προσωπικότητας).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία συμπεριφοράς αναζήτησης ναρκωτικών (π.χ. υπερβολικά πρόωρα αιτήματα συνταγογράφησης). Αυτό περιλαμβάνει τον έλεγχο για ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και ψυχοδραστικών φαρμάκων (όπως βενζοδιαζεπίνες). Για ασθενείς με σημεία και συμπτώματα OUD, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση συμβουλευτικής με ειδικό σε θέματα εξαρτήσεων.

Na διαγραφεί η εξής πρόταση (ή παρόμοια διατύπωση), εάν υπάρχει: «*Ωστόσο, όταν χρησιμοποιείται όπως προβλέπεται για ασθενείς με χρόνια πόνο, ο κίνδυνος ανάπτυξης σωματικής ή ψυχολογικής εξάρτησης μειώνεται σημαντικά*»

Na διαγραφεί η εξής πρόταση (ή παρόμοια διατύπωση), εάν υπάρχει: «*Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την πραγματική επίπτωση της ψυχολογικής εξάρτησης σε ασθενείς με χρόνια πόνο*»

Na διαγραφεί η εξής πρόταση (ή παρόμοια διατύπωση), εάν υπάρχει: «*Η οξυκωδόνη έχει προφίλ κατάχρησης παρόμοιο με άλλους ισχυρούς αγωνιστές οπιοειδών και μπορεί να τύχει ζήτησης και κατάχρησης από άτομα με λανθάνουσες ή έκδηλες διαταραχές εθισμού. Υπάρχει πιθανότητα ανάπτυξης ψυχολογικής εξάρτησης (εθισμός) στα οπιοειδή αναλγητικά, συμπεριλαμβανομένης της υδρομορφόνης. Το [ονομασία προϊόντος] πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών.*»

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

### Σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές

Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της κεντρικής υπνικής άπνοιας (CSA) και της σχετιζόμενης με τον ύπνο υποξαιμίας. Η χρήση οπιοειδών αυξάνει τον κίνδυνο CSA με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που εμφανίζουν CSA, εξετάστε τη μείωση της συνολικής δόσολογίας οπιοειδών.

- Παράγραφος 4.5

Πρέπει να τροποποιηθούν οι αλληλεπιδράσεις ως εξής:

### **Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ):**

~~Ηρεμιστικά φάρμακα, όπως βενζοδιαζεπίνες ή συναφή φάρμακα:~~ Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών με ηρεμιστικά φάρμακα, όπως βενζοδιαζεπίνες ή συναφή φάρμακα, αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής, αναπνευστικής καταστολής, κόματος και θανάτου, λόγω της αθροιστικής επίδρασης καταστολής στο ΚΝΣ. Η δόση και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης πρέπει να είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 4.4). Τα φάρμακα που καταστέλλουν το ΚΝΣ περιλαμβάνουν, ενδεικτικά: άλλα οπιοειδή, αγχολυτικά, υπνωτικά και ηρεμιστικά (συμπ. των βενζοδιαζεπινών), αντιψυχωσικά, αναισθητικά (π.χ. βαρβιτουρικά), αντιεμετικά, αντικαταθλιπτικά, αντισταμινικά, φαινοθειαζίνες και αλκοόλ. Το αλκοόλ μπορεί επίσης να ενισχύσει τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της υδρομορφόνης. Η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να αποφεύγεται.

### **Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και γκαμπαπεντινοειδών (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη) αυξάνει τον κίνδυνο υπερδοσολογίας οπιοειδών, αναπνευστικής καταστολής και θανάτου.**

- Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) «Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου» με συχνότητα μη γνωστή:

### **Σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας**

#### **Φύλλο Οδηγιών Χρήσης**

- Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε/χρησιμοποιήσετε το [προϊόν που περιέχει υδρομορφόνη]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Να διαγραφεί η εξής πρόταση (ή παρόμοια διατύπωση), εάν υπάρχει:

~~«Εάν αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται όπως προβλέπεται σε ασθενείς που πάσχουν από καταστάσεις χρόνιου πόνου, ο κίνδυνος σωματικής ή ψυχολογικής εξάρτησης είναι χαμηλός.»~~

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές:

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε/χρησιμοποιήσετε το X [ονομασία προϊόντος] εάν:

[...]

~~— έχετε ή είχατε ποτέ εθισμό στο αλκοόλ ή στα ναρκωτικά, ή έχετε γνωστή εξάρτηση από οπιοειδή~~

~~**- Εσείς ή οποιοδήποτε μέλος της οικογένειάς σας κάνατε ποτέ κατάχρηση ή είχατε εξάρτηση από αλκοόλ, συνταγογραφούμενα φάρμακα ή παράνομα ναρκωτικά («εθισμό»).**~~

~~- Καπνίζετε.~~

~~**- Είχατε ποτέ προβλήματα διάθεσης (κατάθλιψη, άγχος ή διαταραχή προσωπικότητας) ή έχετε λάβει ποτέ θεραπεία από ψυχίατρο για άλλες ψυχικές νόσους.**~~

**Αυτό το φάρμακο περιέχει υδρομορφόνη, η οποία είναι ένα οπιοειδές φάρμακο. Η επαναλαμβανόμενη γρήση οπιοειδών αναλγητικών ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (το συνηθίζετε).**

**Η επαναλαμβανόμενη γρήση του [ονομασία προϊόντος] ενδέχεται να οδηγήσει σε εξάρτηση και κατάχρηση, οι οποίες ενδέχεται να οδηγήσουν σε απειλητική για τη ζωή υπερδοσολογία. Εάν**

**ανησυχείτε ότι μπορεί να εμφανίσετε εξάρτηση από το [ονομασία προϊόντος], είναι σημαντικό να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.**

Η ταυτόχρονη χρήση [ονομασία προϊόντος] και βενζοδιαζεπινών (που μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση του άγχους και των σπασμών, χαλαρώνουν τους μύες και προκαλούν ύπνο) αυξάνει τον κίνδυνο υπνηλίας, δυσκολίας στην αναπνοή (αναπνευστική καταστολή), κώματος, και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Λόγω αυτού, το ενδεχόμενο ταυτόχρονης χρήσης πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν δεν είναι δυνατές άλλες επιλογές θεραπείας. **Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, της νευραλγίας ή του άγχους (γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη) αυξάνει τον κίνδυνο υπερδοσολογίας οπιοειδών, αναπνευστικής καταστολής και ενδέχεται να είναι απειλητική για τη ζωή.**

**Σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές**

**Το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές, όπως υπνική άπνοια (παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου) και σχετιζόμενη με τον ύπνο υποξαιμία (χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, νυχτερινή αφύπνιση λόγω δύσπνοιας, δυσκολία διατήρησης του ύπνου ή υπερβολική νωθρότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Εάν εσείς ή κάποιο άλλο άτομο παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης.**

- Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα μη γνωστή:

**Υπνική άπνοια (παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου)**

### **Παράρτημα III**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

### Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιουλίου 2022
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	04 Σεπτεμβρίου 2022
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	03 Νοεμβρίου 2022