

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'hydromorphone, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Compte tenu des données disponibles sur l'interaction avec les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) provenant des essais cliniques et de la littérature, le PRAC considère qu'une interaction indésirable est établie entre l'hydromorphone et les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline). Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de l'hydromorphone devraient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur l'abus et la pharmacodépendance (trouble lié à l'utilisation d'opioïde) provenant de la littérature et de signalements spontanés et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que la mise en garde existante sur la pharmacodépendance et le risque d'abus devrait être modifiée.

Compte tenu des données disponibles sur le risque d'apnée centrale du sommeil (ACS) provenant de la littérature et de signalements spontanés, incluant au moins 3 cas possibles d'apnée centrale du sommeil liés spécifiquement à l'hydromorphone, diagnostiquée par polysomnographie, montrant une relation temporelle étroite, dont deux ont montré un déchallenge positif, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il y a au moins une possibilité raisonnable qu'il existe un lien de causalité entre l'hydromorphone et l'apnée centrale du sommeil et que les informations sur le produit devraient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'hydromorphone, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'hydromorphone demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'hydromorphone sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et les demandeurs/titulaires de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

**Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit** (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

#### **Résumé des caractéristiques du produit**

- Rubrique 4.4

Un avertissement renforcé devrait être ajouté comme suit :

#### **Tolérance et trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et dépendance)**

**Une tolérance, une dépendance physique et psychologique, et un trouble d'utilisation d'opioïde (TUO) peuvent apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes.**

**L'abus ou le mésusage intentionnel de [nom du produit] peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de la santé mentale (par exemple, dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).**

**Les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe de comportements de recherche compulsive du produit (par exemple, demande de renouvellement trop précoce de la prescription). Dans ce cadre, les opioïdes et les médicaments psychoactifs (tels que les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation auprès d'un addictologue devra être envisagée.**

Supprimer la phrase (ou le libellé similaire) si présent(e) : « ~~Cependant, lorsqu'il est utilisé conformément à son utilisation prévue chez les patients souffrant de douleurs chroniques, le risque de développer une dépendance physique ou psychologique est nettement réduit.~~ »

Supprimer la phrase (ou le libellé similaire) si présent(e) : « ~~Il n'y a pas de données disponibles sur l'incidence réelle de la dépendance psychologique chez les patients souffrant de douleurs chroniques.~~ »

Supprimer la phrase (ou le libellé similaire) si présent(e) : « ~~Le profil de dépendance de l'hydromorphone est similaire à celui d'autres puissants agonistes des opioïdes. L'hydromorphone peut être recherchée et consommée abusivement par les personnes présentant des troubles d'addiction latents ou manifestes. Il est possible de développer une dépendance psychologique (addiction) aux analgésiques opioïdes, notamment l'hydromorphone. [Nom du produit] doit par conséquent être utilisé avec une prudence particulière chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de drogue.~~ »

- Rubrique 4.4

Une mise en garde devrait être ajoutée comme suit :

#### **Troubles respiratoires liés au sommeil**

**Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels qu'une apnée du centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente de façon dose-dépendante le risque d'ACS (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.**

- Rubrique 4.5

Les interactions devraient être modifiées comme suit :

### Systeme nerveux central (SNC) :

Sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés : L'usage concomitant d'opioïdes et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC. La dose et la durée de l'usage concomitant doivent être limitées (voir rubrique 4.4). Les médicaments qui dépriment le SNC comprennent, sans s'y limiter : autres opioïdes, anxiolytiques, hypnotiques et sédatifs (y compris les benzodiazépines), antipsychotiques, anesthésiques (p. ex. barbituriques), antiémétiques, antidépresseurs, antihistaminiques, phénothiazines et alcool. L'alcool peut également augmenter les effets pharmacodynamiques de l'hydromorphone ; un usage concomitant doit être évité.

### L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la classe de système d'organe Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales avec une fréquence indéterminée :

### Syndrome d'apnée centrale du sommeil

#### Notice

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre/utiliser [produit contenant de l'hydromorphone]

#### Avertissements et précautions

Supprimer la phrase (ou le libellé similaire) si présent(e) :

*« Si ce médicament est utilisé conformément à son utilisation prévue chez les patients souffrant d'états douloureux chroniques, le risque de dépendance physique et psychologique est faible. »*

Les modifications suivantes sont recommandées :

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre/utiliser [nom du produit] si :

[...]

~~- vous êtes ou avez déjà été dépendant(e) à l'alcool ou aux drogues, ou avez une dépendance connue aux opioïdes ;~~

**- vous ou un membre de votre famille avez déjà consommé de façon abusive ou avez été dépendant(e) à l'alcool, à des médicaments sur ordonnance ou à des substances illicites (« addiction ») ;**

**- vous fumez ;**

**- vous avez déjà eu des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou si vous avez été suivi(e) par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.**

**Ce médicament contient de l'hydromorphone qui est un médicament opioïde. L'usage répété d'analgésiques opioïdes est susceptible de diminuer l'efficacité du médicament (vous vous y habituez).**

**L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner une dépendance et un abus, ce qui peut conduire à un surdosage engageant le pronostic vital. Si vous craignez être dépendant(e) à [nom du produit], il est important que vous consultiez votre médecin.**

L'usage concomitant de [nom du produit] et de benzodiazépines (qui peuvent aider à réduire l'anxiété et les convulsions, à relâcher les muscles et à favoriser le sommeil) augmente le risque de somnolence, de difficultés à respirer (dépression respiratoire), de coma et peut être potentiellement mortel. Pour toutes ces raisons, un usage concomitant ne doit être envisagé que lorsque d'autres options de traitement

ne sont pas possibles. L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, des douleurs nerveuses ou de l'anxiété (la gabapentine et la prégabaline) augmente le risque de surdosage d'opioïdes, de dépression respiratoire, et peut engager le pronostic vital.

#### **Troubles respiratoires liés au sommeil**

**[Nom du produit] peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels qu'une apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et une hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes peuvent inclure des pauses respiratoires pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à un essoufflement, des difficultés à maintenir le sommeil) ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une autre personne observez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose pourra être envisagée par votre médecin.**

- Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Fréquence indéterminée :

**Apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil)**

### **Annexe III**

#### **Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

### Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de juillet 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	04 septembre 2022
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	03 novembre 2022