

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za hidromorfon, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o interakciji s gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) dostupne iz kliničkih ispitivanja i literature, PRAC smatra da je utvrđena štetna interakcija između hidromorfona i gabapentinoida (gabapentin i pregabalin). PRAC je zaključio da je u skladu s tim potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže hidromorfon.

S obzirom na podatke o zlouporabi lijekova i ovisnosti (poremećaj povezan s primjenom opioida) dostupne iz literature i spontanijh prijava te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je potrebno izmijeniti postojeće upozorenje o lijeku i mogućnosti zlouporabe.

S obzirom na podatke o riziku od centralne apneje u spavanju (engl. *central sleep apnoea*, CSA) dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući tri barem moguća slučaja u kojima je specifično za primjenu hidromorfona prijavljena centralna apneja u spavanju dijagnosticirana polisomnografijom, a koja pokazuju blisku vremensku povezanost, pri čemu su dva pokazala pozitivni *dechallenge*, te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između hidromorfona i centralne apneje u spavanju barem razumna mogućnost te je informacije o lijeku potrebno ažurirati u skladu s tim.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za hidromorfon, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) hidromorfon nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže hidromorfon trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Dodatno naglašeno upozorenje treba dodati kako slijedi:

Tolerancija i poremećaj povezan s primjenom opioida (zlouporaba i ovisnost)

Ponavljana primjena opioida može dovesti do razvoja tolerancije, fizičke i psihičke ovisnosti te poremećaja povezanog s primjenom opioida (engl. *Opioid Use Disorder, OUD*).

Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka [naziv lijeka] može za posljedicu imati predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih s uzimanjem psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), u trenutnih pušača duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno primjenjivanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Uklonite rečenicu (ili sličan tekst) ako postoji: *„Međutim, kad se u bolesnika s kroničnim bolovima primjenjuje kako je namijenjeno, rizik za razvoj fizičke ili psihičke ovisnosti znatno je smanjen“*

Uklonite rečenicu (ili sličan tekst) ako postoji: *„Nema podataka o stvarnoj incidenciji psihičke ovisnosti u bolesnika s kroničnim bolovima“*

Uklonite rečenicu (ili sličan tekst) ako postoji: *„Hidromorfon ima profil zlouporabe sličan onom drugih jakih opioidnih agonista i mogu ga tražiti i zloupotrebjavati osobe s latentnim ili manifestiranim poremećajima ovisnosti. Postoji mogućnost razvoja psihičke ovisnosti o opioidnim analgeticima, uključujući hidromorfon. [Naziv lijeka] treba primjenjivati s osobitim oprezom u bolesnika s anamnezom zlouporabe alkohola ili lijekova/droge.“*

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu prouzročiti poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *Central Sleep Apnoea, CSA*) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA ovisno o dozi (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s CSA-om potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

- Dio 4.5

Interakcije treba izmijeniti kako slijedi:

Središnji živčani sustav (SŽS):

~~Sedativi kao što su benzodiazepini ili sredni lijekovi:~~ Istodobna primjena opioida sa sedativima, kao

što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, povećava rizik od sedacije, depresije disanja, kome i smrti zbog aditivnog učinka depresora SŽS-a. Potrebno je ograničiti dozu i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4). Lijekovi koji deprimiraju SŽS uključuju, ali nisu ograničeni na: druge opioide, anksiolitike, hipnotike i sedative (uključujući benzodiazepine), antipsihotike, anestetike (npr. barbiturate), antiemetike, antidepressive, antihistaminike, fenotiazine i alkohol. Alkohol može ujedno pojačati farmakodinamičke učinke hidromorfona te je potrebno izbjeći istodobnu primjenu.

Istodobna primjena opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, depresije disanja i smrti.

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji živčanog sustava“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“:

Sindrom centralne apneje u spavanju

Uputa o lijeku

- Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati/primjenjivati [lijek koji sadrži hidromorfon]

Upozorenja i mjere opreza

Uklonite rečenicu (ili sličan tekst) ako postoji: „*Ako se u bolesnika sa stanjima kroničnih bolova ovaj lijek primjenjuje kako je namijenjeno, mali je rizik za razvoj fizičke i psihičke ovisnosti.*“

Preporučuju se sljedeće promjene:

Obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete/primijenite [naziv lijeka]:

[...]

– ako ste sada ili ste ikada prije bili ovisni o alkoholu ili lijekovima/drogama ili je poznato da ste ovisni o opioidima;

- ako ste Vi ili netko iz Vaše obitelji ikada prije zlorabljivali ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili nezakonitim drogama („ovisnost“)

- ako ste pušač

- ako ste ikada imali problema s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili ste se liječili kod psihijatra zbog neke druge mentalne bolesti.

Ovaj lijek sadrži hidromorfon koji je opioidni lijek. Ponavljana primjena opioidnih lijekova protiv bola može dovesti do smanjene učinkovitosti lijeka (naviknete se na njega).

Ponavljana primjena [naziv lijeka] može dovesti do ovisnosti i zlorabe što može rezultirati predoziranjem opasnim po život. Ako ste zabrinuti da biste mogli postati ovisni o [naziv lijeka], važno je da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Istodobna primjena [naziv lijeka] i benzodiazepina (koji pomažu smanjiti tjeskobu i pojavu napadaja, opustiti mišiće i izazvati spavanje) povećava rizik od omamljenosti, poteškoća s disanjem (depresija disanja), kome i može biti opasna po život. Zbog toga je istodobnu primjenu potrebno razmotriti samo kada druge mogućnosti liječenja nisu moguće. **Istodobna primjena opioida i lijekova za liječenje epilepsije, bolova u žvicama ili tjeskobe (gabapentin i pregabalin) povećava rizik od predoziranja opioidima, depresije disanja i može biti opasna po život.**

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

[Naziv lijeka] može uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem kao što su apneja u spavanju (prekidi u disanju tijekom spavanja) i hipoksemija povezana sa spavanjem (niska razina kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati prekide u disanju tijekom spavanja, buđenje noću zbog nedostatka zraka, teškoće s održavanjem neprekinutosti sna ili prekomjernu

omamljenost tijekom dana. Ako Vi primijetite ili netko drugi primijeti da imate takve simptome, obratite se liječniku. Liječnik može razmotriti smanjenje doze lijeka.

- Dio 4. Moguće nuspojave

Učestalost nepoznata:

Apneja u spavanju (prekidi u disanju tijekom spavanja)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u srpnju 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	4. rujna 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	3. studenog 2022.