

## **Aneks I**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących hydromorfonu, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących interakcji z gabapentynoidami (gabapentyna oraz pregabalina), pochodzących z badań klinicznych oraz piśmiennictwa, komitet PRAC uznaje, że występuje niepożądana interakcja między hydromorfonem a gabapentynoidami (gabapentyna oraz pregabalina). Komitet PRAC stwierdził, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających hydromorfon.

W świetle dostępnych danych dotyczących nadużywania oraz uzależnienia od leków (zaburzenie związane ze stosowaniem opioidów) pochodzących z piśmiennictwa i raportów spontanicznych oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uznaje, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do obecnego ostrzeżenia dotyczącego uzależnienia od leków oraz możliwości nadużywania.

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka ośrodkowego bezdechu sennego (CSA, ang. *central sleep apnoea*), pochodzących z piśmiennictwa i raportów spontanicznych, obejmujących co najmniej trzy możliwe przypadki wystąpienia ośrodkowego bezdechu sennego rozpoznanego w polisomnografii, wykazujące bliski związek czasowy ze stosowaniem hydromorfonu, z czego dwa ustąpiły po odstawieniu produktu leczniczego, i w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uznał, że możliwość związku przyczynowego między stosowaniem hydromorfonu a wystąpieniem ośrodkowego bezdechu sennego jest co najmniej uzasadniona, a druki informacyjne należy odpowiednio zmienić.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących hydromorfonu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) hydromorfon, pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające hydromorfon są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)  
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące silniejsze ostrzeżenie:

#### Tolerancja oraz zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Podczas wielokrotnego podawania opioidów może rozwinać się tolerancja i uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne oraz zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder).

Nadużycie lub świadome niewłaściwe użycie produktu [nazwa własna] może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko rozwoju OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z używaniem substancji (w tym zaburzenia spowodowane używaniem alkoholu), u pacjentów aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężkie zaburzenie depresyjne, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak pochodne benzodiazepiny). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Należy usunąć zdanie (lub podobne sformułowanie), jeżeli występuje: „*Jednakże przy stosowaniu zgodnie z zaleceniami u pacjentów z przewlekłym bólem, ryzyko rozwoju fizycznego lub psychicznego uzależnienia jest wyraźnie zmniejszone.*”

Należy usunąć zdanie (lub podobne sformułowanie), jeżeli występuje: „*Brak danych dotyczących częstości występowania uzależnienia psychicznego u pacjentów z przewlekłym bólem*”

Należy usunąć zdanie (lub podobne sformułowanie), jeżeli występuje: „*Profil nadużywania hydromorfonu i innych silnych agonistów receptorów opioidowych jest podobny. Hydromorfon może być poszukiwany i nadużywany przez osoby z utajonymi lub jawnymi zaburzeniami związanymi z uzależnieniem. Istnieje możliwość rozwoju uzależnienia psychicznego od opioidowych leków przeciwbólowych, w tym od hydromorfonu. Produkt leczniczy [nazwa produktu] należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem alkoholu lub leków/substancji psychoaktywnych.*”

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

#### Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w stopniu zależnym od dawki (patrz punkt 4.8). U pacjentów z CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

- Punkt 4.5

Należy uwzględnić następujące interakcje:

## Ośrodkowy układ nerwowy (OUN):

~~Leki uspokajające takie benzodiazepiny lub leki powiązane:~~ Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny, lub lekami powiązаныmi zwiększa ryzyko wystąpienia sedacji, depresji oddechowej, śpiączki oraz zgonu ze względu na uzależniające działanie hamujące na OUN. Należy ograniczyć dawkę oraz czas jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4). Leki powodujące hamowanie OUN obejmują między innymi: inne opioidy, leki przeciwłękowe, leki nasenne oraz leki uspokajające (w tym benzodiazepiny), leki przeciwpsychotyczne, środki znieczulające (np. barbiturany), leki przeciwwymiotne, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, fenotiazyny oraz alkohol. Alkohol może również wzmacniać działanie farmakodynamiczne hydromorfonu; należy unikać jednoczesnego stosowania.

### **Jednoczesne stosowanie opioidów oraz gabapentynoidów (gabapentyna oraz pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej oraz zgonu.**

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

### **Zespół ośrodkowego bezdechu sennego (CSA, ang. central sleep apnoea)**

#### Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [nazwa własna leku zawierającego hydromorfon]

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy usunąć zdanie (lub podobne sformułowanie), jeżeli występuje: „*Przy stosowaniu tego leku zgodnie z zaleceniami u pacjentów cierpiących na przewlekłe stany bólowe, ryzyko rozwoju fizycznego lub psychicznego uzależnienia jest niskie.*”

Zalecane są następujące zmiany:

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku [nazwa własna] należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli:

[...]

- pacjent jest lub kiedykolwiek był uzależniony od alkoholu lub narkotyków lub stwierdzono u niego uzależnienie od opioidów;

- **pacjent (lub osoba z jego rodziny) kiedykolwiek nadużywał lub był uzależniony od alkoholu, leków wydawanych na receptę lub substancji nielegalnych („uzależnienie”);**

- **pacjent jest palaczem;**

- **pacjent miał kiedykolwiek zaburzenia nastroju (depresja, stan lękowy lub zaburzenie osobowości) lub był leczony przez psychiatrę z powodu innych zaburzeń psychicznych.**

**Ten lek zawiera hydromorfon, który jest opioidem. Wielokrotne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może powodować zmniejszenie skuteczności leku (przyzwyczajeniem organizmu do niego).**

**Wielokrotne stosowanie leku [nazwa własna] może prowadzić do uzależnienia i nadużywania, co może spowodować zagrażające życiu przedawkowanie. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy, że uzależnia się od leku [nazwa własna].**

Jednoczesne stosowanie leku [nazwa własna] oraz benzodiazepin (mogących pomóc w zmniejszeniu lęku oraz napadów, rozluźnieniu mięśni oraz wspomaganie snu) zwiększa ryzyko senności, trudności w oddychaniu (depresja oddechowa), śpiączki oraz może zagrażać życiu. W związku z tym jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wówczas, gdy inne opcje leczenia nie są możliwe.

**Jednoczesne stosowanie opioidów oraz leków stosowanych w leczeniu padaczki, nerwobólu oraz leku (gabapentyna oraz pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, ryzyko depresji oddechowej oraz może zagrażać życiu.**

**Zaburzenia oddychania w czasie snu**

**Lek [nazwa własna] może powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, takie jak bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu) oraz hipoksemię w czasie snu (małe stężenie tlenu we krwi). Objawami mogą być przerwy w oddychaniu podczas snu, nocne budzenie z powodu duszności, trudności w utrzymaniu snu lub nadmierna senność w ciągu dnia. Jeśli pacjent lub inna osoba zauważy takie objawy, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki.**

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana:

**Bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu)**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

### Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	04. września 2022 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	03. listopada 2022 r.