

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a hidromorfonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve a gabapentinoidokkal (gabapentin és pregabalin) való kölcsönhatásra vonatkozó, klinikai vizsgálatokból és a szakirodalomból rendelkezésre álló adatokat, a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottság (PRAC) úgy ítéli meg, hogy a hidromorfon és a gabapentinoidok (gabapentin és pregabalin) között kedvezőtlen kölcsönhatás áll fenn. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a hidromorfont tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel a gyógyszerabúzusról és a függőségről (opioidhasználati rendellenesség; *opioid use disorder* – *OUD*) a szakirodalomból és a spontán beszámolókból rendelkezésre álló adatokra, valamint a valószínű hatásmechanizmusra, a PRAC úgy véli, hogy módosítani kell a kísérőiratokban már szereplő, függőségre és az abúzus lehetőségére vonatkozó figyelmeztetést.

Tekintettel a centrális alvási apnoe (CSA) kockázatára vonatkozó szakirodalomból és spontán beszámolókból rendelkezésre álló adatokra, köztük legalább három, lehetséges hidromorfon-specifikus, poliszomnográfiaival diagnosztizált centrális alvási apnoe esetről szóló beszámolóra, amelyek szoros időbeli összefüggést mutatnak, és amelyek közül kettőnél pozitív de-challenge-t írtak le, továbbá tekintettel a valószínű hatásmechanizmusra a PRAC úgy ítéli meg, hogy a hidromorfon és a centrális alvási apnoe közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség és a kísérőiratokat ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A hidromorfonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a hidromorfon hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh arra az álláspontra jut, hogy az ezen egyetlen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó termékek forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell. Amennyiben további, hidromorfont tartalmazó gyógyszereket vannak engedélyezve az EU-ban, vagy az EU-ban jövőbeli engedélyezési eljárások tárgyát képezik, a CMDh azt ajánlja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmezők / forgalomba hozatali engedély-jogosultak vegyék kellően figyelembe ezt a CMDh álláspontot

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)>

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Szigorúbb figyelmeztetést kell hozzáadni az alábbiak szerint:

Tolerancia és opioidalkalmazási zavarok (abúzus és függőség)

Opioidok ismétlődő beadása esetén tolerancia és fizikai és pszichológiai függőség, valamint opioidalkalmazási zavar (opioid use disorder, OUD) alakulhat ki.

A [Terméknév]-vel való visszaélés vagy szándékos helytelen alkalmazás túladagoláshoz vezethet és/vagy halált okozhat. Az OUD kialakulásának kockázata fokozott azoknál a betegeknél, akiknek személyes vagy családi (szülők vagy testvérek) anamnézisében szerepelnek szerhasználatból fakadó zavarok (beleértve az alkoholizmust is), akik aktuálisan dohányoznak, vagy azoknál a betegeknél, akiknek személyes anamnézisében egyéb mentális zavarok (pl. major depresszió, szorongás vagy személyiségzavarok) szerepelnek.

A betegeket monitorozni kell a kábítószer-kereső magatartás jelei tekintetében (pl. túl gyakori gyógyszerfelírási kérések). Ez magában foglalja az egyidejűleg alkalmazott opioidok és pszichoaktív szerek (például benzodiazepinek) ellenőrzését. Az OUD jeleit és tüneteit mutató betegek esetében mérlegelni kell addiktológiai szakemberrel való konzultációt.

Törölje a mondatot (vagy hasonló megfogalmazást), ha a következő jelen van: ~~„Ha azonban rendeltetésszerűen alkalmazzák krónikus fájdalomban szenvedő betegeknél, a fizikai vagy pszichológiai függőség kialakulásának kockázata jelentősen csökken”~~

Törölje a mondatot (vagy hasonló megfogalmazást), ha a következő jelen van: ~~Nem állnak rendelkezésre adatok a pszichológiai függőség tényleges előfordulásáról krónikus fájdalmas betegeknél”~~

Törölje a mondatot (vagy hasonló megfogalmazást), ha a következő jelen van: ~~„A hidromorfon abúzusprofilja hasonló más erős opioid agonistákhoz, és a látens vagy nyilvánvaló függőségi rendellenességekkel küzdő emberek kereshetik és visszaélhetik. Fennáll a pszichológiai függőség (addikció) kialakulásának lehetősége az opioid fájdalomcsillapítókkal, beleértve az hidromorfont is. A [Terméknév] t különösen óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében alkoholhasználati vagy kábítószer-használati betegség szerepel.”~~

- 4.4 pont

Figyelmeztetést kell hozzáadni az alábbiak szerint:

Alvással összefüggő légzéscsökkentések

Az opioidok alvással összefüggő légzési rendellenességeket okozhatnak, beleértve a centrális alvási apnoét (central sleep apnoea, CSA) és az alvással összefüggő hypoxaemiát. Az opioidok alkalmazása dóziszfüggő módon növeli a CSA kockázatát (lásd 4.8 pont). CSA-ban szenvedő betegeknél fontolja meg az opioidok összdózisének csökkentését.

- 4.5

A kölcsönhatásokat a következőképpen kell módosítani:

Központi idegrendszer (CNS):

Nyugtató gyógyszerek, például benzodiazepinek vagy rokon gyógyszerek: Az opioidok és a szedatív gyógyszerek, például benzodiazepinek vagy rokon gyógyszerek egyidejű alkalmazása növeli a sedatio, a légzésdepressio, a coma és a halál kockázatát az additív CNS depresszív hatás miatt. Az adagot és az egyidejű alkalmazás időtartamát korlátozni kell (lásd 4.4 pont). A központi idegrendszert elnyomó gyógyszerek közé tartoznak többek között: egyéb opioidok, anxiolitikumok, altatók és nyugtatók (beleértve a benzodiazepinek), antipszichotikumok, érzéstelenítőszer (pl. barbiturátok), hányáscsillapítók, antidepresszánsok, antihisztaminok, fenotiazinok és alkohol. Az alkohol szintén fokozhatja a hidromorfon farmakodinámiai hatásait; egyidejű alkalmazását kerülni kell.

Az opioidok és gabapentinoidok (gabapentin és pregabalin) egyidejű alkalmazása növeli az opioid-túladagolást, a légzésdepressziót és a halál kockázatát.

- 4.8 pont

A következő mellékhatásokat kell hozzáadni a Idegrendszeri betegségek és tünetek szervrendszeri kategóriához, „nem ismert” gyakorisággal:

Centrális alvási apnoe szindróma

Betegtájékoztató

- 2 pont Tudnivalók a(z) [hidromorfont tartalmazó készítmény neve] szedése/alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Törölje a mondatot (vagy hasonló megfogalmazást), ha a következő jelen van:

"Ha ezt a gyógyszert rendeltetésszerűen alkalmazzák krónikus fájdalomtól szenvedő betegeknél, a fizikai és pszichológiai függőség kockázata alacsony."

A következő változtatások javasoltak:

A(z) [készítmény neve] szedése/alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

[...]

- ~~alkohol- vagy kábítószer-függő, vagy valaha is volt, vagy ismert opioid-függősége van;~~
- -Ön – vagy a családjában bárki – valaha visszaélt olyan szerekkel, vagy valaha függővé vált olyan szerektől, mint az alkohol, a vényköteles gyógyszerek vagy a tiltott kábítószer (,függőség").
- Ön dohányzik.
- Önök bármikor hangulatzavara volt (depresszió, szorongás vagy személyiségzavar), vagy pszichiátriai kezelésben részesült más mentális betegség miatt.

Ez a gyógyszer hidromorfont tartalmaz, amely egy opioid hatóanyag. Az opioid fájdalomcsillapítók ismétlődő alkalmazása azzal járhat, hogy a gyógyszer veszít a hatásosságából (Ön hozzászokott a gyógyszerhez).

A(z) [készítmény neve] ismétlődő alkalmazása függőséghez és visszaéléshez is vezethet, ami életveszélyes túladagolást okozhat. Amennyiben aggályai merülnek fel azzal kapcsolatban, hogy Ön a(z) [készítmény neve]-től/től függővé válhat, fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával.

A(z) [terméknév] és benzodiazepinek (amelyek segíthetnek csökkenteni a szorongást és a görcsrohamokat, ellazítani az izmokat és elaludni) egyidejű alkalmazása növeli az álmoság, a légzési nehézségek (légzésdepressio), a kóma kockázatát, és életveszélyes lehet. Emiatt az egyidejű alkalmazást csak akkor szabad fontolóra venni, ha más kezelési lehetőség nem alkalmazható. Az opioidok és az

epilepszia, idegfájdalom vagy szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (gabapentin és pregabalin) egyidejű alkalmazása növeli az opioid-túladagolás és a légzésleállás kockázatát, és életveszélyes lehet.

Alvással összefüggő légzéscsavarok

A(z) [készítmény neve] alvással összefüggő légzési rendellenességeket, például alvás közben jelentkező légzési szüneteket (alvási apnoét) és alvással összefüggő alacsony véroxigénszintet (hipoxémiát) okozhat. A tünetek közé tartozhatnak az alvás közbeni légzéskimaradás, légszomj miatti éjszakai ébredés, a folyamatos alvás fenntartásának nehézsége vagy túlzott álmoság a nap folyamán. Ha saját maga vagy valaki más észleli Önnél ezeket a tüneteket, forduljon kezelőorvosához. Kezelőorvosa mérlegelheti az adag csökkentését.

- 4. pont Lehetséges mellékhatások

Nem ismert gyakoriság:

Légzési szünetek alvás közben (alvási apnoe)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2022. július CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2022.09.04
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2022.11.03