

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for hydromorfon, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data om interaksjonen med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) fra kliniske studier og litteraturen, mener PRAC at en negativ interaksjon mellom hydromorfon og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) er fastslått. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder hydromorfon, bør endres i samsvar med dette.

I lys av tilgjengelige opplysninger om legemiddelmisbruk og avhengighet (problematisk opioidbruk) fra litteraturen og spontane rapporter og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC at den eksisterende advarselen om legemiddelavhengighet og misbrukspotensial bør endres.

Basert på tilgjengelige data om risiko for sentral søvnapné (CSA) fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert minst tre mulige hydromorfonspesifikke kasus som rapporterte om sentral søvnapné, diagnostisert med polysomnografi, som viste et nært tidsmessig forhold, der to kasus viste symptombedring ved seponering ("positive dechallenge"), og basert på en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC det slik at en årsakssammenheng mellom hydromorfon og sentral søvnapné er i det minste en rimelig mulighet. Produktinformasjonen skal oppdateres tilsvarende.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for hydromorfon mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder hydromorfon er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder hydromorfon er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Punkt 4.4

En sterkere advarsel bør legges til som følger:

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og/eller psykologisk avhengighet og problematisk opioidbruk kan bli utviklet ved gjentatt administrering av opioider.

Misbruk eller villet misbruk av [produktnavn] kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er økt hos pasienter med problematisk substansbruk personlig eller i familien (foreldre eller søsken) (inkludert problematisk alkoholbruk), hos personer som røyker, eller hos pasienter med tidligere psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette omfatter gjennomgang ved samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på problematisk opioidbruk.

Fjern setning (eller lignende ordlyd) hvis aktuelt: *"Men når det brukes som tiltenkt hos pasienter med kroniske smerter, er risikoen for å utvikle fysisk eller psykologisk avhengighet markant redusert"*

Fjern setning (eller lignende ordlyd) hvis aktuelt: *"Det finnes ingen tilgjengelige data om den faktiske forekomsten av psykologisk avhengighet hos kroniske smertepasienter"*

Fjern setning (eller lignende ordlyd) hvis aktuelt: *"Hydromorfon har en misbruksprofil som ligner på andre sterke opioidagonister og kan prøves og misbrukes av personer med latent eller tydelig avhengighetslidelse. Det er mulig å utvikle psykologisk avhengighet av opioidanalgetika, inkludert hydromorfon. [Produktnavn] bør brukes med spesiell forsiktighet hos pasienter med tidligere alkohol- eller narkotikamisbruk."*

- Punkt 4.4

En advarsel bør legges til:

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte (se pkt. 4.8). Vurder å redusere den totale opioiddosen hos pasienter med CSA.

- Pkt. 4.5

Følgende interaksjoner bør legges til:

Sentralnervesystemet (CNS):

~~Sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler:~~ Samtidig bruk av opioider med sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, øker risikoen for sedasjon, respirasjonshemming, koma og død på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dose og varighet ved samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4). Legemidler som hemmer sentralnervesystemet inkluderer, men er ikke begrenset til: andre opioider, anxiolytika, hypnotika og sedativa (inkl. benzodiazepiner), antipsykotika,

anestetika (f.eks. barbiturater), antiemetika, antidepressiva, antihistaminer, fenotiaziner og alkohol. Alkohol kan også forsterke de farmakodynamiske effektene av hydromorfon, og samtidig bruk bør derfor unngås.

Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og dødsfall.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning bør legges til under organklasser systemet nevrologiske sykdommer med frekvensen ikke kjent:

Sentralt søvnapné syndrom

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2. Hva du må vite før du tar/bruker [hydromorfonholdig legemiddel]

Advarsler og forsiktighetsregler

Fjern setning (eller lignende ordlyd) hvis aktuelt: *"Hvis dette legemidlet brukes som tiltenkt hos kroniske smertepasienter, er risikoen for fysisk og psykologisk avhengighet lav."*

Følgende endringer anbefales:

Snakk med lege eller apotek før du bruker [produkt navn]:

[...]

- ~~– dersom du er eller har vært avhengig av alkohol eller legemidler eller har kjent opioidavhengighet~~
- dersom du eller noen i familien har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller illegale rusmidler ("avhengighet")**
- dersom du røyker**
- dersom du noen gang har hatt stemningsrelaterte plager (depresjon, angst eller en personlighetsforstyrrelse) eller er behandlet av psykiater for andre psykiske lidelser.**

Dette legemidlet inneholder hydromorfon, som er et opioidlegemiddel. Gjentatt bruk av opioide smertestillende legemidler kan føre til at legemidlet blir mindre effektivt (du blir vant til det).

Gjentatt bruk av [produkt navn] kan føre til avhengighet og misbruk, noe som kan føre til en livstruende overdose. Hvis du er bekymret over at du kan bli avhengig av [produkt navn], er det viktig at du snakker med legen din.

Samtidig bruk av [legemiddel] og benzodiazepiner (som kan være angst- og anfallsdempende og virke muskelavslappende og søvnframkallende) øker risikoen for å bli døsig, få pusteproblemer (respirasjonsdepresjon) og havne i koma, og det kan være livstruende. På grunn av dette bør samtidig bruk kun vurderes når andre behandlingsalternativer ikke er mulig. **Samtidig bruk av opioider og legemidler til behandling av epilepsi, nervesmerter eller angst (gabapentin og pregabalin), øker risikoen for opioidoverdose og respirasjonsdepresjon, og kan være livstruende.**

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

[Produkt navn] kan føre til søvnrelaterte pusteforstyrrelser som søvnapné (pustestopp mens man sover) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygeninnhold i blodet). Symptomene kan omfatte pustestopp mens du sover, oppvåkning fordi du hiber etter pusten, problemer med å sove jevnt eller være veldig trøtt på dagtid. Kontakt lege hvis du eller noen andre observerer disse symptomene. Legen kan vurdere en dosereduksjon.

- Avsnitt 4. Mulige bivirkninger

Frekvens ikke kjent:

Søvnapné (pustestopp under søvn)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Juli 2022 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	04 sep 2022
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	03 nov 2022