

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för hydromorfon dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data om interaktionen med gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) från kliniska prövningar och litteraturen anser PRAC att en interaktion mellan hydromorfon och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) har fastställts. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller hydromorfon ska ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data om drogmissbruk och drogberoende (opioidbrukssyndrom) från litteraturen och spontana rapporter och mot bakgrund av en plausibel verkningsmekanism anser PRAC att den nuvarande varningen för drogberoende och risk för missbruk ska ändras.

Mot bakgrund av tillgängliga data om risken för central sömnapné från litteraturen och spontana rapporter, inklusive tre åtminstone möjliga hydromorfonspecifika fall som rapporterat central sömnapné, som diagnostiserats med polysomnografi och som visat ett nära tidsmässigt samband, varav två visade positiv dechallenge, och mot bakgrund av en plausibel verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan hydromorfon och central sömnapné åtminstone är en rimlig möjlighet och produktinformationen ska uppdateras enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för hydromorfon anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller hydromorfon är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-beslut ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller hydromorfon för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En förstärkt varning ska läggas till som följer:

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende och opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider.

Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [produktnamn] kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Ta bort denna mening (eller liknande ordalydelse) om den finns: *"Men när de används enligt föreskrifterna hos patienter med kronisk smärta är risken att utveckla fysiskt eller psykiskt beroende avsevärt lägre"*

Ta bort denna mening (eller liknande ordalydelse) om den finns: *"Data saknas för den verkliga förekomsten av psykiskt beroende hos patienter med kronisk smärta"*

Ta bort denna mening (eller liknande ordalydelse) om den finns: *"Hydromorfon har en missbruksprofil som liknar andra starka opioidagonister. Hydromorfon kan komma att uppsökas och missbrukas av personer med latent eller manifesterad missbruksproblem. Det finns risk för att utveckla psykologiskt beroende (missbruk) av smärtstillande läkemedel inom opioidgruppen, inklusive hydromorfon. [Produktnamn] bör användas med särskild försiktighet hos patienter med historia av alkohol- eller narkotikamissbruk."*

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen (se avsnitt 4.8). Överväg att minska den totala opioiddosen till patienter med central sömnapné.

- Avsnitt 4.5

Interaktionerna ska ändras enligt följande:

Centrala nervsystemet (CNS):

~~Sedativa såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:~~ Samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel, ökar risken för sedering,

andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosen och varaktigheten av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). CNS-dämpande läkemedel inkluderar, men är inte begränsade till: andra opioider, anxiolytika, hypnotiska eller sedativa läkemedel (inklusive bensodiazepiner), antipsykotika, anestetika (t.ex. barbiturater), antiemetika, antidepressiva, antihistaminläkemedel, fentiaziner och alkohol. Alkohol kan också öka hydromorfons farmakodynamiska effekter; samtidig användning ska undvikas.

Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och död.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklassen (SOC) Centrala och perifera nervsystemet med ingen känd frekvens:

Centralt sömnnapné syndrom

Bipacksedel

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar/använder [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Ta bort denna mening (eller liknande ordalydelse) om den finns: *"Risker för att utveckla fysiskt eller psykologiskt beroende är liten när läkemedlet används enligt ordination av patienter som lider av kronisk smärta."*

Följande ändringar rekommenderas:

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar/använder [produktnamn] om:

[...]

- du är eller någonsin har varit beroende av alkohol eller droger, eller har ett känt opioidberoende
- **du eller någon i din familj någon gång har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger**
- **du röker**
- **du någon gång har haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller en personlighetsstörning) eller har behandlats av en psykiater för annan psykisk sjukdom.**

Detta läkemedel innehåller hydromorfon som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av opioida smärtstillande läkemedel kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du blir van vid det).

Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till beroende och missbruk, med risk för livshotande överdosering. Om du tror att du håller på att bli beroende av [produktnamn] är det viktigt att du talar med läkare.

Samtidig användning av [produktnamn] och bensodiazepiner (som kan bidra till att minska ångest och kramper, relaxera musklerna och framkalla sömn) ökar risken för dåsighet, andningssvårigheter (andningsdepression), koma och kan vara livshotande. På grund av detta ska samtidig användning endast övervägas när andra behandlingsalternativ inte är möjliga. **Samtidig användning av opioider och läkemedel som används för att behandla epilepsi, nervsmärta eller ångest (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningssvårigheter (andningsdepression) och kan vara livshotande.**

Sömnrelaterade andningsstörningar

[Produktnamn] kan orsaka andningsstörningar när du sover, såsom andningsuppehåll (sömnnapné) och låg syrenivå i blodet (hypoxemi) under sömnen. Symtomen kan vara

andningsuppehåll under sömnen, nattliga uppvaknanden på grund av andnöd, svårigheter att upprätthålla sömnen eller uttalad dåsighet under dagen. Kontakta läkaren om du eller någon annan märker dessa symtom. Läkaren kan överväga att sänka dosen.

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

Andningsuppehåll under sömnen (sömnapné)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	04/09/2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	03/11/2022