

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την οξυκωδόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Μετά από μια ανάλυση τάσεων από τον ΚΑΚ του κυρίαρχου προϊόντος στην αγορά του ΕΟΧ (+Ηνωμένο Βασίλειο) μεταξύ 2011 και 2020, η οποία κατέδειξε μια διπλάσια αύξηση στον αριθμό των αναφερθέντων περιστατικών συσχέτισης της οξυκωδόνης με τον τυποποιημένο όρο MedDRA (SMQ) «Κατάχρηση, εξάρτηση και στέρηση» κατά τα τελευταία 5 έτη (2016-2020), σε σύγκριση με τα προηγούμενα 5 έτη (2011-2015), λαμβανομένης υπόψη της έκθεσης, η PRAC έκρινε ότι επιβάλλεται η προσθήκη μιας ενισχυμένης διατύπωσης στην επισήμανση σχετικά με τον κίνδυνο διαταραχών χρήσης οπιοειδών στις πληροφορίες όλων των προϊόντων που περιέχουν υδροχλωρική οξυκωδόνη.

Εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τον κίνδυνο κεντρικής υπνικής άπνοιας (CSA) από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον τριών πιθανώς σχετιζόμενων με την οξυκωδόνη περιστατικών υπνικής άπνοιας, όπως διαγνώστηκαν με πολυσωματοκαταγραφική μελέτη ύπνου, τα οποία καταδεικνύουν στενή χρονική σχέση και εκ των οποίων τα δύο επέδειξαν θετική σχέση επαναπρόκλησης, και εν όψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ οξυκωδόνης και κεντρικής υπνικής άπνοιας αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Περαιτέρω, μια μεταανάλυση των Correia et al. (2015) κατέδειξε συνολικά υψηλό επιπολασμό της CSA (24%) σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια οπιοειδή καθώς και μια σχέση δόσης-ανταπόκρισης με τη βαρύτητα της CSA βάσει της ισοδύναμης με μορφίνη ημερήσιας δόσης. Μια μεταανάλυση των Filiatrault et al. (2016) επιβεβαίωσε ότι η χρήση οπιοειδών συσχετιζόταν σημαντικά με μια μέτρια αύξηση στους δείκτες κεντρικής άπνοιας. Υπάρχουν επίσης ορισμένα στοιχεία τα οποία καταδεικνύουν ότι τα οπιοειδή ενδέχεται δυνητικά να συμβάλλουν στη σχετιζόμενη με τον ύπνο υποξαιμία, αλλά αυτή η σύνδεση θεωρείται λιγότερο εμφανής σε σύγκριση με την κεντρική υπνική άπνοια, λόγω της απουσίας σχετιζόμενων με την οξυκωδόνη περιστατικών.

Επειδή στον ΕΟΧ, τα από του στόματος και παρεντερικά (ενδοφλέβια/υποδόρια) σκευάσματα οξυκωδόνης φέρουν αμφότερα ένδειξη για την αντιμετώπιση του πόνου βαριάς μορφής, επιτρέποντας τη μη οξεία χρήση, συνιστώνται οι παραπάνω επικαιροποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος για όλα τα σκευάσματα των προϊόντων που περιέχουν οξυκωδόνη, όπως περιλαμβάνονται στην τρέχουσα PSUSA.

Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν οξυκωδόνη (όλα τα σκευάσματα) πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ων) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την οξυκωδόνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) οξυκωδόνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξυκωδόνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα II**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)  
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη)

## Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί μια ενισχυμένη προειδοποίηση ως εξής:

### Διαταραχή χρήσης οπιοειδών (κατάχρηση και εξάρτηση)

Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση οπιοειδών, όπως η οξυκωδόνη, ενδέχεται να αναπτυχθεί ανοχή και σωματική ή/και ψυχολογική εξάρτηση. Είναι γνωστό ότι προκύπτει ιατρογενής εθισμός μετά από θεραπευτική χρήση οπιοειδών.

Η επαναλαμβανόμενη χρήση του [ονομασία προϊόντος] ενδέχεται να οδηγήσει σε διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). Η κατάχρηση ή εκούσια κακή χρήση του [ονομασία προϊόντος] ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερδοσολογία ή/και θάνατο. Ο κίνδυνος εκδήλωσης OUD είναι αυξημένος σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό (γονείς ή αδέρφια) διαταραχής χρήσης ουσιών (συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής χρήσης αλκοόλ), τρέχοντες χρήστες προϊόντων καπνού ή ασθενείς με προσωπικό ιστορικό άλλων διαταραχών ψυχικής υγείας (π.χ. μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, άγχος και διαταραχές της προσωπικότητας).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία συμπεριφοράς αναζήτησης ναρκωτικών (π.χ. υπερβολικά πρόωρα αιτήματα συνταγογράφησης). Αυτό περιλαμβάνει τον έλεγχο για ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και ψυχοδραστικών φαρμάκων (όπως βενζοδιαζεπίνες). Για ασθενείς με σημεία και συμπτώματα OUD, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση συμβουλευτικής με ειδικό σε θέματα εξαρτήσεων.

Να διαγραφεί η εξής πρόταση (ή παρόμοια διατύπωση), εάν υπάρχει: «Ωστόσο, όταν χρησιμοποιείται όπως προβλέπεται για ασθενείς με χρόνια πόνο, ο κίνδυνος ανάπτυξης σωματικής ή ψυχολογικής εξάρτησης μειώνεται σημαντικά»

Να διαγραφεί η εξής πρόταση (ή παρόμοια διατύπωση), εάν υπάρχει: «Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την πραγματική επίπτωση της ψυχολογικής εξάρτησης σε ασθενείς με χρόνια πόνο»

Να διαγραφεί η εξής πρόταση (ή παρόμοια διατύπωση), εάν υπάρχει: «Η οξυκωδόνη έχει προφίλ κατάχρησης παρόμοιο με άλλους ισχυρούς αγωνιστές οπιοειδών και μπορεί να τύχει ζήτησης και κατάχρησης από άτομα με λανθάνουσες ή έκδηλες διαταραχές εθισμού. Υπάρχει πιθανότητα ανάπτυξης ψυχολογικής εξάρτησης (εθισμός) στα οπιοειδή αναλγητικά, συμπεριλαμβανομένης της οξυκωδόνης. Το [ονομασία προϊόντος] πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών.»

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

### Σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές

Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της κεντρικής υπνικής άπνοιας (CSA) και της σχετιζόμενης με τον ύπνο υποξαιμίας. Η χρήση οπιοειδών αυξάνει τον κίνδυνο CSA με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Σε ασθενείς που εμφανίζουν CSA, εξετάστε τη μείωση της συνολικής δόσολογίας οπιοειδών.

- Παράγραφος 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να προστεθεί στην κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) «Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου» με συχνότητα μη γνωστή:

### Σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας

Επισημαίνεται ότι ο όρος «σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας» [όρος κατώτερου επιπέδου (LLT) MedDRA) ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου (ADR) προς προσθήκη προτιμάται έναντι του όρου «σύνδρομο υπνικής άπνοιας» [προτιμώμενος όρος (PT)], καθώς το «σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας» αντικατοπτρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις περιγραφές περιστατικών που έχουν εντοπιστεί στη βάση δεδομένων ασφάλειας του ΚΑΚ του κυρίαρχου προϊόντος στην αγορά, της Mundipharma, και πρέπει να αναφέρεται στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου», καθώς αυτή είναι η κύρια SOC. Η κατηγορία συχνότητας που προτείνεται για το σύνδρομο κεντρικής υπνικής άπνοιας (μη γνωστή) βασίζεται στη συχνότητα που αποδίδεται σε αυτή την ADR στο τρέχον εταιρικό βασικό δελτίο δεδομένων (CCDS) του ΚΑΚ του κυρίαρχου προϊόντος στην αγορά.

### Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Σημείωση: ανάλογα με το σκεύασμα (π.χ. καψάκια ή ένεση), πρέπει να χρησιμοποιείται η λέξη «λαμβάνεται» (καψάκια) ή «χρησιμοποιείται» (ένεσεις).

-Σχετικά με τη διαταραχή χρήσης οπιοειδών:

- Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε/χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Να διαγραφεί η εξής πρόταση (ή παρόμοια διατύπωση), εάν υπάρχει:

*«Εάν αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται όπως προβλέπεται σε ασθενείς που πάσχουν από καταστάσεις χρόνιου πόνου, ο κίνδυνος σωματικής ή ψυχολογικής εξάρτησης είναι χαμηλός.»*

Συνιστώνται οι ακόλουθες αλλαγές:

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε/χρησιμοποιήσετε το X [ονομασία προϊόντος] εάν:

[...]

- έχετε ή είχατε ποτέ εθισμό στο αλκοόλ ή στα ναρκωτικά, ή έχετε γνωστή εξάρτηση από οπιοειδή
- Εσείς ή οποιοδήποτε μέλος της οικογένειάς σας κάνατε ποτέ κατάχρηση ή είχατε εξάρτηση από αλκοόλ, συνταγογραφούμενα φάρμακα ή παράνομα ναρκωτικά («εθισμό»).
- Καπνίζετε.
- Είχατε ποτέ προβλήματα διάθεσης (κατάθλιψη, άγχος ή διαταραχή προσωπικότητας) ή έχετε λάβει ποτέ θεραπεία από ψυχίατρο για άλλες ψυχικές νόσους.

[...]

Η επαναλαμβανόμενη χρήση του [ονομασία προϊόντος] ενδέχεται να οδηγήσει σε εξάρτηση και κατάχρηση, οι οποίες ενδέχεται να οδηγήσουν σε απειλητική για τη ζωή υπερδοσολογία. Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να εμφανίσετε εξάρτηση από το [ονομασία προϊόντος], είναι σημαντικό να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

-Σχετικά με την υπνική άπνοια:

- Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [προϊόν που περιέχει οξυκωδόνη]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές

Το [ινομασία προϊόντος] μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενες με τον ύπνο αναπνευστικές διαταραχές, όπως υπνική άπνοια (παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου) και σχετιζόμενη με τον ύπνο υποξαιμία (χαμηλό επίπεδο οξυγόνου στο αίμα). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, νυχτερινή αφύπνιση λόγω δύσπνοιας, δυσκολία διατήρησης του ύπνου ή υπερβολική νωθρότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας. Εάν εσείς ή κάποιο άλλο άτομο παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης.

- Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα μη γνωστή:

Υπνική άπνοια (παύσεις της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου)

### **Παράρτημα III**

**Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Δεκεμβρίου 2021
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	30 Ιανουαρίου 2022
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	31 Μαρτίου 2022