

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

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

Το ποσοστό αναφοράς περιστατικών που σχετίζονται με κατάχρηση εντός του ΕΟΧ παραμένει σχετικά υψηλό. Κρίνεται απαραίτητη η λήψη περαιτέρω μέτρων μετριασμού του κινδύνου για την ενίσχυση της ενημέρωσης και της αναγνώρισης του κινδύνου διαταραχής χρήσης οπιοειδών (ΟUD).

Αναφορικά με τις συστάσεις προς τους συνταγογράφοντες (παράγραφοι 4.2, 4.4 της ΠΧΠ), στην ιατρική πρακτική υπάρχει συναίνεση ως προς την ανάγκη καθορισμού στόχων θεραπείας και σχέδιο διακοπής της θεραπείας, καθώς και εκπαίδευσης του ασθενούς σχετικά με τον κίνδυνο και τα σημεία ΟUD πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016). Χρειάζονται τακτικές επαναξιολογήσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οπιοειδή, οι οποίες να εξετάζουν τις πιθανές αλλαγές στη σχέση οφέλους/κινδύνου με την πάροδο του χρόνου, σε επίπεδο ασθενούς. Για την περαιτέρω ενίσχυση της ενημέρωσης σε ασθενείς και φροντιστές, το φύλλο οδηγιών χρήσης για τον ασθενή επικαιροποιήθηκε με τα σημεία ΟUD βάσει των κριτηρίων DSM-5 για τις διαταραχές χρήσης ουσιών.

Περαιτέρω, δύο μεγάλης κλίμακας μελέτες παρατήρησης από τις ΗΠΑ (Edlund et al. 2014) και το Ηνωμένο Βασίλειο (Bedson et al. 2019) κατέδειξαν ότι η υψηλότερη δόση και η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με οπιοειδή συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΟUD. Τα ευρήματα της μελέτης θεωρούνται αξιόπιστα. Μετά από προσαρμογή, οι αναφερθέντες λόγοι πιθανοτήτων (OR) και λόγου κινδύνων (HR) για τον κίνδυνο ανάπτυξης παρεμπόπτουσας ΟUD είναι αρκετά υψηλοί, με διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95% πολύ πέραν του 1.

Αναφορικά με το σήμα για τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια, εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων από τη βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένων 7 περιστατικών σε ενήλικες με στενή χρονική σχέση μετά από υπερδοσολογία με οξυκωδόνη ή/και θετική παύση πρόκλησης (Jones et al 2020, Middelbrooks et al 2016, Holyoak 2014, Koya et al 2014, Morales et al 2010, Ung et al 2021), η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ οξυκωδόνης και τοξικής λευκοεγκεφαλοπάθειας ως σύμπτωμα οξείας υπερδοσολογίας αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC συμπέρανε ότι οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν οξυκωδόνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) 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 διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.2

Η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται σε τακτικά διαστήματα.

Τρόπος χορήγησης

...

Στόχοι θεραπείας και διακοπή θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το [ονομασία προϊόντος], πρέπει να συμφωνείται με τον ασθενή μια στρατηγική θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας και των στόχων της θεραπείας, καθώς και ένα σχέδιο για τη λήξη της θεραπείας, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές διαχείρισης πόνου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να υπάρχει τακτική επαφή μεταξύ του ιατρού και του ασθενούς, για την αξιολόγηση της ανάγκης συνέχισης της θεραπείας, την εξέταση του ενδεχομένου διακοπής της θεραπείας και την προσαρμογή της δοσολογίας, εάν χρειάζεται. Όταν ένας ασθενής δεν χρειάζεται πλέον θεραπεία με οξυκωδόνη, ενδέχεται να συνιστάται σταδιακή μείωση της δόσης για την πρόληψη συμπτωμάτων στέρησης. Απουσία επαρκούς ελέγχου του πόνου, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα υπεραλγησίας, ανοχής και εξέλιξης της υποκείμενης νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάρκεια θεραπείας:

Η οξυκωδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για μεγαλύτερο διάστημα από το απαραίτητο. Εάν χρειάζεται μακροχρόνια θεραπεία λόγω του τύπου και της βαρύτητας της ασθένειας, απαιτείται τακτική παρακολούθηση προκειμένου να προσδιοριστεί εάν και σε ποιο βαθμό θα πρέπει να συνεχιστεί η θεραπεία.

Διακοπή θεραπείας:

Όταν ένας ασθενής δεν χρειάζεται πλέον θεραπεία με οξυκωδόνη, ενδέχεται να συνιστάται σταδιακή μείωση της δόσης για την πρόληψη συμπτωμάτων στέρησης.

...

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να υπάρχει συχνή επαφή μεταξύ ιατρού και ασθενούς, ώστε να μπορούν να γίνουν προσαρμογές στη δοσολογία. Συνιστάται ιδιαίτερα ο ιατρός να ορίζει τις εκβάσεις της θεραπείας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές διαχείρισης του πόνου. Ο ιατρός και ο ασθενής μπορούν, στη συνέχεια, να συμφωνήσουν τη διακοπή της θεραπείας, εάν αυτοί οι στόχοι δεν εκπληρωθούν.

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] μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). Η υψηλότερη δόση και η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με οπιοειδή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης 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).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το [ονομασία προϊόντος] και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να συμφωνούνται με τον ασθενή οι στόχοι της θεραπείας και ένα σχέδιο για τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2). Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ασθενής

πρέπει επίσης να ενημερώνεται σχετικά με τους κινδύνους και τα σημεία OUD. Εάν εμφανιστούν αυτά τα σημεία, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευτούν να επικοινωνούν με τον ιατρό τους.

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.

- Παράγραφος 4.8

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες πληροφορίες στην τρίτη υποπαράγραφο, Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Φαρμακευτική εξάρτηση

Η επαναλαμβανόμενη χρήση του [ονομασία προϊόντος] μπορεί να οδηγήσει σε φαρμακευτική εξάρτηση, ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις. Ο κίνδυνος φαρμακευτικής εξάρτησης μπορεί να ποικίλλει, ανάλογα με τους ατομικούς παράγοντες κίνδυνου, τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας με οπιοειδή ενός ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4).

- Παράγραφος 4.9

Πρέπει να προστεθούν τα σημεία και τα συμπτώματα υπερδοσολογίας ως εξής:

Έχει παρατηρηθεί τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια με την υπερδοσολογία οξυκωδόνης.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ανοχή, εξάρτηση και εθισμός

Αυτό το φάρμακο περιέχει οξυκωδόνη, η οποία είναι ένα οπιοειδές φάρμακο. Η επαναλαμβανόμενη χρήση οπιοειδών αναλγητικών μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (το συνηθίζετε, κάτι που είναι γνωστό ως ανοχή). Η επαναλαμβανόμενη χρήση του [ονομασία προϊόντος] μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εξάρτηση, κατάχρηση και εθισμό, τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε απειλητική για τη ζωή υπερδοσολογία. Ο κίνδυνος αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξηθεί με την υψηλότερη δόση και τη μεγαλύτερη διάρκεια χρήσης. Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να εμφανίσετε εξάρτηση από το [ονομασία προϊόντος], είναι σημαντικό να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Η εξάρτηση ή ο εθισμός μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε ότι δεν έχετε πλέον έλεγχο της ποσότητας του φαρμάκου που πρέπει να πάρετε ή της συχνότητας με την οποία πρέπει να το πάρετε. Ίσως νιώθετε ότι πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φάρμακό σας, ακόμη και όταν δεν βοηθά στην ανακούφιση του πόνου σας.

Ο κίνδυνος εξάρτησης ή εθισμού ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Ενδέχεται να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο εξάρτησης ή εθισμού στο [ονομασία προϊόντος] εάν:

- 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.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ενώ λαμβάνετε το [ονομασία προϊόντος], αυτό ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη ότι έχετε εμφανίσει εξάρτηση ή εθισμό.

- Πρέπει να παίρνετε το φάρμακο για μεγαλύτερο διάστημα από αυτό που σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας
- Πρέπει να παίρνετε μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση
- Χρησιμοποιείτε το φάρμακο για λόγους εκτός από αυτούς για τους οποίους συνταγογραφήθηκε, για παράδειγμα, «για να παραμείνετε ήρεμοι» ή «για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε»
- Έχετε κάνει επανειλημμένες, ανεπιτυχείς προσπάθειες να διακόψετε ή να ελέγξετε τη χρήση του φαρμάκου
- Όταν σταματάτε να παίρνετε το φάρμακο δεν νιώθετε καλά και νιώθετε καλύτερα όταν παίρνετε το φάρμακο ξανά («συμπτώματα στέρησης»)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία, μιλήστε με τον γιατρό σας για να βρείτε την καλύτερη οδό θεραπείας για εσάς, συμπεριλαμβανομένων του κατάλληλου χρόνου και της κατάλληλης μεθόδου για την ασφαλή διακοπή της (βλ. παράγραφο 3, Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {ονομασία προϊόντος}).

- Παράγραφος 3. Πώς να πάρετε το [ονομασία προϊόντος]
<Πάντοτε να <παίρνετε> <χρησιμοποιείτε> το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού <ή του φαρμακοποιού> σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε <τον γιατρό> <ή> <τον φαρμακοποιό> σας.>

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα συζητά μαζί σας σχετικά με το τι μπορείτε να περιμένετε από τη χρήση του {ονομασία προϊόντος}, πότε και για πόσο καιρό πρέπει να το παίρνετε, πότε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας και πότε πρέπει να το σταματήσετε (βλ. επίσης Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {ονομασία προϊόντος}).

- Παράγραφος 3. Πώς να πάρετε το [ονομασία προϊόντος]
...
Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση [ονομασία προϊόντος] από την κανονική ή εάν κάποιος καταπιεί κατά λάθος τα καψάκιά σας
...
Μια υπερδοσολογία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα:
...
– Μια διαταραχή του εγκεφάλου (γνωστή ως τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια)
...

- ΦΟΧ παράγραφος 5. Πώς να φυλάσσετε το [ονομασία προϊόντος]

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε έναν κλειδωμένο, ασφαλή και προστατευμένο χώρο φύλαξης, όπου δεν μπορούν να έχουν πρόσβαση σε αυτό άλλα άτομα. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη και να είναι θανατηφόρο για άτομα στα οποία δεν έχει συνταγογραφηθεί.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Νοεμβρίου 2022
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	4 Ιανουαρίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	23 Φεβρουαρίου 2023