

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za oksikodon, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nakon analize trenda koju je između 2011. i 2020. godine proveo nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet za vodeći brend na Europskom gospodarskom prostoru (EGP-u) (i Ujedinjenom Kraljevstvu) a koja je, uzimajući u obzir izloženost lijeku, pokazala dvostruko povećanje prijavljenih slučajeva primjene oksikodona povezanih sa standardiziranim MedDRA upitom “Zlouporaba, ovisnost o lijeku i ustezanje” u proteklih 5 godina (2016. – 2020.) u usporedbi s prethodnih 5 godina (2011. - 2015.), PRAC smatra da je opravdano dodavanje dodatno naglašenog upozorenja o riziku od poremećaja povezanih s primjenom opioida u informacije o lijeku za sve lijekove koji sadrže oksikodonklorid.

S obzirom na podatke o riziku od centralne apneje u spavanju (engl. *central sleep apnoea*, CSA) dostupne iz literature i spontanijih prijava, uključujući najmanje tri moguća slučaja u kojima je specifično za primjenu oksikodona prijavljena centralna apneja u spavanju dijagnosticirana polisomnografijom, a koja pokazuje blisku vremensku povezanost, pri čemu su dva pokazala pozitivnu *dechallenge*, te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između oksikodona i centralne apneje u spavanju barem razumna mogućnost. Nadalje, metaanaliza koju su proveli Correa i suradnici (2015.) pokazala je sveukupnu visoku prevalenciju CSA-a (24%) u bolesnika koji uzimaju opioide za kroničnu terapiju kao i odnos doza-odgovor s težinom CSA-a temeljem dnevne doze ekvivalenta morfina. Metaanaliza koju su proveli Filiatrault i suradnici (2016.) potvrdila je da je primjena opioida značajno povezana s umjerenim porastom indeksa centralne apneje u spavanju. Također, postoje određeni dokazi da opioidi mogu potencijalno pridonijeti hipoksemiji povezanoj sa spavanjem, ali u usporedbi s centralnom apnejom u spavanju ta se povezanost smatra manje jasnom jer nisu ustanovljeni slučajevi specifično za oksikodon.

S obzirom da su na području EGP-a i peroralne i parenteralne (i.v./ s.c.) formulacije oksikodona indicirane za liječenje jake boli, što dopušta i primjenu koja nije akutna, iznad spomenuta ažuriranja informacija o lijeku preporučuju se za sve formulacije lijekova koji sadrže oksikodon, sukladno obuhvaćenosti ovim PSUSA postupkom.

PRAC je zaključio da je u skladu s tim potrebno ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže oksikodon (sve formulacije).

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za oksikodon CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) oksikodon nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže oksikodon trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

#### Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Dodatno naglašeno upozorenje treba dodati kako slijedi:

#### Poremećaj povezan s primjenom opioida (zlouporaba i ovisnost)

Ponavljana primjena opioida kao što je oksikodon može dovesti do razvoja tolerancije i fizičke i/ili psihičke ovisnosti. Nakon terapijske primjene opioida može se pojaviti jatrogena ovisnost.

Ponavljana primjena [naziv lijeka] može dovesti do poremećaja povezanog s primjenom opioida (engl. Opioid Use Disorder, OUD). Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba [naziv lijeka] može za posljedicu imati predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja poremećaja povezanog s primjenom opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih s uzimanjem psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), u trenutnih pušača duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Uklonite rečenicu (ili sličan tekst) ako postoji: „~~Međutim, kad se u bolesnika s kroničnim bolovima primjenjuje kako je namijenjeno, rizik za razvoj fizičke ili psihičke ovisnosti znatno je smanjen.~~“

Uklonite rečenicu (ili sličan tekst) ako postoji: „~~Nema podataka o stvarnoj incidenciji psihičke ovisnosti u bolesnika s kroničnim bolovima.~~“

Uklonite rečenicu (ili sličan tekst) ako postoji: „~~Oksikodon ima profil zlouporabe sličan onom drugih jakih opioidnih agonista i mogu ga tražiti i zloupotrebljavati osobe s latentnim ili manifestiranim poremećajima ovisnosti. Postoji mogućnost razvoja psihičke ovisnosti o opioidnim analgeticima, uključujući oksikodon. [Naziv lijeka] treba primjenjivati s osobitim oprezom u bolesnika s anamnezom zlouporable alkohola ili lijekova/droge.~~“

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

#### Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu prouzročiti poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. Central Sleep Apnoea, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA ovisno o dozi. U bolesnika s CSA-om potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“:

## Sindrom centralne apneje u spavanju

Napominjemo da se izraz „sindrom centralne apneje u spavanju“ (MEDdra najniža razina preporučenih izraza (engl. *Lowest Level Terms*, LLTs), koji treba dodati kao nuspojavu, preporučuje umjesto „sindrom apneje u spavanju“ (preporučeni izraz) jer izraz „sindrom centralne apneje u spavanju“ preciznije opisuje slučajeve nađene u sigurnosnoj bazi podataka tvrtke Mundipharma, nositelja odobrenja za vodeći brend, i treba ga navesti u klasifikaciji organskih sustava pod „poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja“ jer je to primarni organski sustav. Kategorija učestalosti predložena za sindrom centralne apneje u snu (nepoznata), temelji se na učestalosti koju je nositelj odobrenja za vodeći brend odredio za ovu nuspojavu prema sadašnjem CCDS-u (engl. *Company Core Data Sheet*, CCDS).

### Uputa o lijeku

Napomena: ovisno o formulaciji (npr. kapsula ili injekcija) potrebno je upotrijebiti „uzimati“ (kapsule) ili „primjenjivati“ (injekcije).

-Za poremećaj povezan s primjenom opioida:

- Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati/primjenjivati [naziv lijeka]

Upozorenja i mjere opreza

Uklonite rečenicu (ili sličan tekst) ako postoji:

*„Ako se u bolesnika sa stanjima kroničnih bolova ovaj lijek primjenjuje kako je namijenjeno, mali je rizik za razvoj fizičke i psihičke ovisnosti.“*

Preporučuju se sljedeće promjene:

Obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete/primijenite [naziv lijeka]:

[...]

*– ako ste sada ili ste ikada prije bili ovisni o alkoholu ili lijekovima/drogama ili je poznato da ste ovisni o opioidima;*

***– ako ste Vi ili netko iz Vaše obitelji ikada prije zloupotrebljavali ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili nezakonitim drogama („ovisnost“)***

***– ako ste pušač***

***– ako ste ikada imali problema s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili ste se liječili kod psihijatra zbog neke druge mentalne bolesti.***

[...]

***Ponavljana primjena [naziv lijeka] može dovesti do ovisnosti i zluporabe što može rezultirati predoziranjem opasnim za život. Ako ste zabrinuti da biste mogli postati ovisni o [naziv lijeka], važno je da se posavjetujete sa svojim liječnikom.***

-Za apneju u spavanju:

- Dio 2. Što morate znati prije nego uzmete/primijenite [lijek koji sadrži oksikodon]

Upozorenja i mjere opreza

### Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

***[Naziv lijeka] može uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem kao što su apneja u spavanju (prekidi u disanju tijekom spavanja) i hipoksemija povezana sa spavanjem (niska razina kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati prekide u disanju tijekom spavanja, buđenje noću zbog nedostatka zraka, teškoće s održavanjem neprekinutosti sna ili prekomjernu pospanost tijekom dana. Ako Vi ili netko drugi primijeti da imate takve simptome, obratite se liječniku. Liječnik može razmotriti smanjenje doze lijeka.***

- Dio 4. Moguće nuspojave

Učestalost nepoznata:

**Apneja u spavanju (prekidi u disanju tijekom spavanja)**

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u prosincu 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	30. siječnja 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	31. ožujka 2022.