

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto oksikodono periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

2011–2020 m. EEE (+JK) pirmaujančio prekės ženklo registruotojo atlikta tendencijų analizė parodė, kad per pastaruosius 5 metus (2016–2020 m.), palyginti su ankstesniais 5 metais (2011–2015 m.), du kartus padaugėjo pranešimų apie atvejus, kai oksikodono vartojimas buvo susijęs su MedDRA SMU (angl. *Standardised MedDRA Queries*, SMQ) „Piktnaudžiavimas vaistiniais preparatais, priklausomybė nuo jų ir abstinencija“, todėl atsižvelgdamas į ekspoziciją *PRAC* laikosi nuomonės, kad visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra oksikodono hidrochlorido, informaciniuose dokumentuose būtina pridėti sugriežtintą įspėjimą dėl su opioidų vartojimu susijusių sutrikimų rizikos.

Atsižvelgdamas į turimus literatūros ir savanoriškų pranešimų duomenis apie centrinės miego apnėjos (CMA) riziką, įskaitant mažiausiai tris galimus konkrečius su oksikodonu susijusius atvejus, kai polisomnografijos būdu buvo diagnozuota centrinė miego apnėja ir nustatytas glaudus ryšys pagal laiką, iš kurių dviem atvejais poveikis išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą, bei atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad oksikodono vartojimo ir centrinės miego apnėjos priežastinis ryšys yra bent jau pagrįstai galimas. Be to, Correa et al. (2015) atlikta metaanalizė parodė bendrą didelį CMA paplitimą (24 %) tarp pacientų, nuolat gydomų opioidais, taip pat dozės ir atsako priklausomybę pagal CMA sunkumą, remiantis ekvivalentine morfino paros doze. Filiatrault et al. (2016) atlikta metaanalizė patvirtino, kad opioidų vartojimas buvo reikšmingai susijęs su vidutiniu centrinės apnėjos rodiklių padidėjimu. Be to, yra tam tikrų įrodymų, kad opioidai gali prisidėti prie su miegu susijusios hipoksemijos, tačiau šis ryšys laikomas mažiau akivaizdžiu, palyginti su centrine miego apnėja, nes nėra konkrečių su oksikodonu susijusių atvejų.

Kadangi EEE tiek geriamosios, tiek parenterinės (i.v. / s.c.) oksikodono farmacinės formos skirtos stipriam skausmui malšinti ir jas leidžiama vartoti ne ūminiais atvejais, rekomenduojama atnaujinti visų farmacinių formų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra oksikodono ir kurie įtraukti į esamą *PASP* vertinimo ataskaitą, informacinius dokumentus, kaip nurodyta pirmiau.

PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra oksikodono (visų farmacinių formų), informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai iš dalies pakeisti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl oksikodono, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra oksikodono, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra oksikodono, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – **perbrauktas**)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Būtina įtraukti sugriežtintą įspėjimą, kaip nurodyta toliau:

Su opioidų vartojimu susijęs sutrikimas (piktnaudžiavimas ir priklausomybė)

Pakartotinai vartojant tokių opioidų kaip oksikodonas, gali išsivystyti toleravimas, fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė. Žinoma, kad po terapinio opioidų vartojimo atsiranda jatrogeninė priklausomybė.

Pakartotinis [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimas gali sukelti su opioidų vartojimu susijusi sutrikimą (OVS). Piktnaudžiavimas arba tyčinis netinkamas [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimas gali sukelti perdozavimą ir (arba) mirtį. OVS išsivystymo rizika yra didesnė pacientams, kuriems patiems arba kurių artimiems giminaičiams (tėvams ar broliams ir seserims) yra buvę psichoaktyvių medžiagų vartojimo sutrikimų (įskaitant alkoholio vartojimo sutrikimą), dabartiniams tabako vartotojams arba pacientams, kuriems yra buvę kitų psichikos sveikatos sutrikimų (pvz., didžioji depresija, nerimo ir asmenybės sutrikimų).

Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda narkotinių medžiagų paieškos elgesio požymių (pvz., pacientas per anksti prašo papildomai išrašyti vaistinio preparato). Tai apima kartu vartojamų opioidų ir psichoaktyvių vaistinių preparatų (pvz., benzodiazepinų) peržiūrą. Būtina apsvaistinti, ar pacientams, kuriems yra OVS požymių ir simptomų, nevertėtų pasikonsultuoti su priklausomybės ligų specialistu.

Reikia pašalinti sakinį (ar panašią formuluotę), jei yra: „*Tačiau vartojant pagal paskirtį pacientams, kenčiantiems nuo lėtinio skausmo, fizinės ar psichologinės priklausomybės išsivystymo rizika žymiai sumažėja*“

Reikia pašalinti sakinį (ar panašią formuluotę), jei yra: „*Duomenų apie faktinį psichologinės priklausomybės paplitimą tarp pacientų, kenčiančių nuo lėtinio skausmo, nėra*“

Reikia pašalinti sakinį (ar panašią formuluotę), jei yra: „*Piktnaudžiavimo oksikodonu požymiai panašūs į kitų stiprių opioidų agonistų, todėl asmenys, kuriems yra latentinių ar akivaizdžių priklausomybės sutrikimų, gali siekti šio vaistinio preparato ir juo piktnaudžiauti. Gali išsivystyti psichologinė priklausomybė nuo opioidinių analgetikų, įskaitant oksikodoną. [Vaistinio preparato pavadinimas] turi būti ypač atsargiai skiriamas pacientams, kurie anksčiau piktnaudžiavo alkoholiu ar narkotikais.*“

- 4.4 skyrius

Būtina įtraukti toliau nurodytą įspėjimą:

Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai

Opioidai gali sukelti su miegu susijusių kvėpavimo sutrikimų, įskaitant centrinę miego apnėją (CMA) ir su miegu susijusių hipoksemijų. Opioidų vartojimas padidina CMA riziką priklausomai nuo dozės. Pacientams, kuriems pasireiškia CMA, apsvaistykite galimybę sumažinti bendrą opioidų dozę.

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasėje „Kvėpavimo takų, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai“ reikia nurodyti šią nepageidaujamą reakciją, kurios dažnis nežinomas:

Centrinės miego apnėjos sindromas

Atkreipkite dėmesį, kad nurodant nepageidaujamą reakciją pirmenybė teikiama terminui „centrinės miego apnėjos sindromas“ (MedDRA žemiausio lygmens terminai (angl. *Lowest Level Term*, LLT), o ne terminui „miego apnėjos sindromas“ (pirmaeiliam terminui, PT), nes „centrinės miego apnėjos sindromas“ tiksliau atspindi aprašytus atvejus, nurodytus pirmaujančio prekės ženklo registruotojo „Mundipharma“ saugos duomenų bazėje, ir turi būti nurodytas organų sistemų klasėje „Kvėpavimo takų, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai“, nes tai svarbiausia šio sutrikimo organų sistemų klasė. Siūloma Centrinės miego apnėjos sindromo dažnio kategorija (dažnis nežinomas) yra pagrįsta dažniu, priskirtu šiai nepageidaujamai reakcijai dabartiniame pirmaujančio prekės ženklo registruotojo vidiniame kompanijos dokumente (angl. *Company Core Data Sheet*, CCDS).

Pakuotės lapelis

Pastaba: priklausomai nuo farmacinės formos (pvz., kapsulių ar injekcijos) turi būti vartojamas terminas „*vartojama*“ (kapsulėmis) arba „*skiriama*“ (injekcijomis).

- Dėl su opioidų vartojimu susijusio sutrikimo:
- 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant / skiriant [vaistinio preparato pavadinimas]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Reikia pašalinti sakinį (ar panašią formuluotę), jei yra:

„Jei šis vaistas vartojamas pagal paskirtį pacientams, kenčiantiems nuo lėtinio skausmo, fizinės ir psichologinės priklausomybės rizika yra maža.“

Rekomenduojami šie pakeitimai:

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti / Jums skiriant [vaistinio preparato pavadinimas], jeigu:

[...]

~~*- esate arba kada nors buvote priklausomi nuo alkoholio ar narkotikų arba Jums yra priklausomybė nuo opioidų;*~~

- Jūs arba bet kuris Jūsų šeimos narys kada nors piktnaudžiavote alkoholiu, receptiniais vaistais ar draudžiamais narkotikais arba buvote nuo jų priklausomi („priklausomybė“);

- rūkote;

- Jums kada nors buvo nuotaikos sutrikimų (sirgote depresija, buvo nerimo ar asmenybės sutrikimų) arba Jus gydė psichiatras dėl kitų psichikos ligų.

[...]

Pakartotinai vartojant [vaistinio preparato pavadinimas] gali atsirasti priklausomybė ir piktnaudžiavimas, dėl kurio gali įvykti gyvybei pavojingas perdozavimas. Jei nerimaujate, kad galite tapti priklausomi nuo [vaistinio preparato pavadinimas], svarbu pasitarti su gydytoju.

- Dėl miego apnėjos:
- 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [vaistinį preparatą, kurio sudėtyje yra oksikodono]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai

[Vaistinio preparato pavadinimas] gali sukelti su miegu susijusių kvėpavimo sutrikimų, pvz., miego apnėja (kvėpavimo sustojimus miegant) ir su miegu susijusią hipoksemiją (mažą deguonies kiekį kraujyje). Simptomai gali būti kvėpavimo sustojimai miegant, pabudimas naktį dėl dusulio, sunkumai miegoti nepabundant arba per didelis mieguistumas dieną. Jeigu Jūs ar kitas asmuo pastebėjote šiuos simptomus, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę.

- 4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas:

Miego apnėja (kvėpavimo sustojimai miegant)

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2021 m. gruodžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2022 m. sausio 30 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2022 m. kovo 31 d.