

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru oxicodonă, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza unei analize a tendinței realizată de DAPP principal al mărcii în SEE (+Regatul Unit) în perioada 2011 - 2020 și care arată o creștere dublă a numărului de cazuri de oxicodonă raportate în relație cu interogarea MedDRA standardizată „Abuzul, dependența de droguri și sevrăjul” din ultimii 5 ani (2016-2020), comparativ cu cei 5 ani dinainte (2011-2015), luând în calcul expunerea, PRAC consideră că este garantată adăugarea unei informații consolidate privind riscul de tulburări aferente consumului de opioide în Informațiile referitoare la medicament ale tuturor produselor care conțin clorhidrat de oxicodonă.

Având în vedere datele disponibile privind riscul de apnee în somn centrală (ASC) din literatura de specialitate și rapoartele spontane, care includ cel puțin trei cazuri posibile specifice pentru oxicodonă care raportează apneea în somn centrală, așa cum a fost diagnosticată prin polisomnografie, care arată o relație temporală strânsă și dintre care două au indicat o retragere pozitivă și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între oxicodonă și apneea în somn centrală este cel puțin o posibilitate rezonabilă. În plus, o meta-analiză realizată de Correa et al. (2015) a arătat o prevalență ridicată generală a ASC (24%) la pacienții cărora li se administrează opioide cronice, precum și o relație doză-răspuns cu severitatea ASC în funcție de doza zilnică echivalentă de morfină. O meta-analiză realizată de Filiatrault et al. (2016) a confirmat că utilizarea de opioide a fost asociată semnificativ cu o creștere mediană a indicelui de apnee centrală. De asemenea, există anumite dovezi că opioidele pot contribui la hipoxemia asociată somnului, dar această asociere este considerată mai puțin evidentă comparativ cu apneea în somn centrală din cauza absenței cazurilor specifice pentru oxicodonă.

Deoarece în SEE medicamentele orale și parenterale (IV/subcutanat) cu oxicodonă prezintă ambele indicație de tratament al durerii severe, permițând utilizarea în cazuri non-acute, actualizările Informațiilor referitoare la medicament de mai sus sunt recomandate pentru toate medicamentele care conțin oxicodonă, așa cum se specifică în PSUSA curentă.

Concluzia PRAC este că Informațiile referitoare la medicament ale tuturor produselor care conțin oxicodonă (toate medicamentele) trebuie modificate corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru oxicodonă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin oxicodonă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin oxicodonă sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicantii/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele  
autorizat/autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament** (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

## **Rezumatul caracteristicilor produsului**

- Pct. 4.4

Trebuie adăugat un avertisment consolidat, după cum urmează:

### **Tulburare asociată consumului de opioide (abuz și dependență)**

**După administrări repetate de opioide, cum este oxycodona, se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și/sau psihologică. Se cunoaște că poate apărea narcomania iatrogenică ca urmare a utilizării terapeutice de opioide.**

**Utilizarea repetată a [numele produsului] poate duce la tulburare asociată consumului de opioide (TCO). Abuzul sau utilizarea necorespunzătoare deliberată a [numele produsului] poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (incluzând tulburarea asociată consumului de alcool), la consumatorii curenți de tutun sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).**

**Pacienții vor necesita monitorizare pentru semnele de comportament de căutare a drogurilor (de exemplu, solicitări prea timpurii de reprovizionare). Aceasta include analiza medicamentelor administrate concomitent de tip opioide și medicamentelor psiho-active (cum sunt benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO trebuie luată în considerare adresarea către un specialist în dependențe.**

Eliminați propoziția (sau formularea similară) dacă este prezentă: „~~Cu toate acestea, când este utilizată conform scopului preconizat la pacienții cu durere cronică, riscul de dezvoltare a dependenței fizice sau psihologice este redus semnificativ.~~”

Eliminați propoziția (sau formularea similară) dacă este prezentă: „~~Nu există date disponibile privind incidența reală a dependenței psihologice la pacienții cu durere cronică~~”

Eliminați propoziția (sau formularea similară) dacă este prezentă: „~~Oxycodona are un profil de abuz similar altor agoniști opioizi puternici și poate fi căutată și consumată abuziv de persoane cu tulburări de dependență latente sau manifeste. Se poate dezvolta dependența psihologică (adicție) la analgezicele opioide, inclusiv oxycodona. [Numele produsului] trebuie utilizată cu extremă atenție la pacienții cu istoric de abuz de alcool sau substanțe.~~”

- Pct. 4.4

Trebuie adăugat un avertisment, după cum urmează:

### **Tulburări respiratorii asociate somnului**

**Opioidele pot provoca tulburări respiratorii asociate somnului, incluzând apnee în somn centrală (ASC) și hipoxemie asociată somnului. Utilizarea opioidelor determină creșterea ASC într-o manieră dependentă de doză. La pacienții care prezintă ASC trebuie luată în considerare scăderea dozei totale de opioide.**

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la rubrica Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale cu frecvență necunoscută, în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe:

### **Sindrom de apnee în somn centrală**

Rețineți faptul că termenul „Sindrom de apnee în somn centrală” (MEDdra LLT) drept reacție adversă ce trebuie adăugată este preferat termenilor „Sindrom de apnee în somn” (PT), deoarece „Sindrom de apnee în somn centrală” reflectă cu mai mare precizie relațiile cazului identificate în baza de date de siguranță a DAPP principal al mărcii Mundipharma și trebuie prezentat în rubrica „Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale” în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, deoarece este clasificarea principală pe aparate, sisteme și organe. Categoria de frecvență propusă pentru Sindrom de apnee în somn centrală (cu frecvență necunoscută) are la bază frecvența alocată acestei reacții adverse în CCDS-ul curent al DAPP principal al mărcii.

### **Prospect**

Notă: în funcție de medicament (de ex., tablete sau injecții), se utilizează „*administrate*” (tablete) sau „*utilizate*” (injecții).

- referitor la tulburarea asociată consumului de opioide:

- Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să luați [numele produsului]

Atenționări și precauții

Eliminați propoziția (sau formularea similară) dacă este prezentă:

*„Dacă acest medicament este utilizat conform scopului preconizat la pacienții care suferă de durere cronică, riscul de dependență fizică și psihologică este scăzut.”*

Se recomandă următoarele modificări:

Înainte să luați [numele produsului], adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:  
[...]

~~*- sunteți sau ați fost vreodată dependent de alcool sau droguri sau dacă aveți o dependență cunoscută de opioide;*~~

**- Dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a manifestat vreodată abuz sau dependență de alcool, medicamente eliberate pe bază de prescripție sau droguri ilegale („dependență”).**

**- Sunteți fumător.**

**- Ați avut vreodată probleme legate de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un medic psihiatru pentru o altă boală mintală.**

[...]

**Utilizarea repetată a [numele produsului] poate duce la dependență și abuz, care pot duce la supradozaj care poate pune în pericol viața. Dacă sunteți îngrijorat că ați putea deveni dependent de [numele produsului], este important să vă adresați medicului dumneavoastră.**

- În legătură cu apneea în somn:

- Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să luați [produsul care conține oxicodonă]

Atenționări și precauții

### **Tulburări respiratorii asociate somnului**

**[Numele produsului] poate provoca tulburări respiratorii asociate somnului, cum este apneea în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie asociată somnului (nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, treziri noaptea din cauza lipsei de aer, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei.**

**Dacă dumneavoastră sau o altă persoană observați aceste simptome, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o reducere a dozei.**

- Pct. 4. Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută:

**Apnee în somn (pauze de respirație în timpul somnului)**

### **Anexa III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Decembrie 2021 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la poziție către autoritățile naționale competente:	30 ianuarie 2022
Punerea în aplicare a poziției de către Statele Membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	31 martie 2022