

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za oksikodon so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi analize trendov, ki jo je med letoma 2011 in 2020 v EGP (in Združenem kraljestvu) opravil vodilni imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in je pokazala dvakratno povečanje števila primerov, o katerih so poročali pri uporabi oksikodona in ki so bili povezani s standardizirano poizvedbo po MedDRA „zloraba, odvisnost od zdravila in odtegnitveni simptomi“, v zadnjih 5 letih (2016–2020) v primerjavi s predhodnimi 5 leti (2011–2015) ob upoštevanju izpostavljenosti, odbor PRAC meni, da je treba v informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo oksikodonijev klorid, dodati okrepljeno opozorilo v zvezi s tveganjem za motnje uporabe opioidov.

Glede na razpoložljive podatke o tveganju za centralno spalno apnejo (CSA – *central sleep apnoea*) iz literature in spontanah poročil, vključno z najmanj tremi morebitnimi primeri, povezanimi prav z oksikodonom, pri katerih so poročali o centralni spalni apneji, diagnosticirani s polisomnografijo, s tesno časovno povezavo in v dveh od teh primerov z izzvenenjem neželenega učinka po prekinitvi uporabe zdravila, ter glede na verjetni mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med oksikodonom in centralno spalno apnejo. Poleg tega je metaanaliza, ki so jo opravili Correa in sodelavci (2015), pokazala na splošno veliko pogostnost CSA (24 %) pri bolnikih, ki so jemali opioide za kronično zdravljenje, ter povezavo med odmerkom in odzivom na odmerek v smislu resnosti CSA glede na dnevni odmerek ekvivalenta morfina. Metaanaliza, ki so jo opravili Filiatrault in sodelavci (2016), je potrdila, da je bila uporaba opioidov pomembno povezana s povprečnim zvišanjem indeksov centralne apneje. Na voljo je tudi nekaj dokazov o tem, da bi opioidi morda lahko prispevali k pojavu s spanjem povezane hipoksemije, vendar je ta povezava manj izrazita kot pri centralni spalni apneji, saj ni primerov, ki bi bili povezani prav z oksikodonom.

Ker je v EGP oksikodon tako v peroralni kot parenteralni (iv./sc.) obliki indiciran za zdravljenje hude bolečine, kar omogoča uporabo, ki ni akutna, se navedene posodobitve informacij o zdravilu priporočajo za vse oblike zdravil, ki vsebujejo oksikodon in so vključena v to enotno oceno rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUSA).

Odbor PRAC je zaključil, da je treba ustrezno spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo oksikodon (vse oblike).

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za oksikodon skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) oksikodon, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo oksikodon, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je prečrtano)**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednje okrepljeno opozorilo:

#### **Motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)**

**Pri ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je oksikodon, se lahko razvijeta toleranca ter fizična in/ali psihična odvisnost. Znano je, da se po terapevtski uporabi opioidov pojavlja iatrogena zasvojenost.**

**Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko privede do motnje uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder). Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za pojav OUD je večje pri bolnikih z motnjami zaradi uporabe psihotropnih snovi (vključno z motnjo zaradi uživanja alkohola) v osebni ali družinski anamnezi (starši ali sorojenci), pri trenutnih uporabnikih tobaka in pri bolnikih z drugimi duševnimi motnjami (npr. velika depresija, anksioznost in osebne motnje) v osebni anamnezi.**

**Bolnike bo treba spremljati glede znakov vedenja, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.**

Odstranite poved (ali podobno besedilo), če je prisotna: „*Če pa se zdravilo pri bolnikih s kronično bolečino uporablja tako, kot je predpisano, je tveganje za razvoj fizične ali psihične odvisnosti znatno zmanjšano.*“

Odstranite poved (ali podobno besedilo), če je prisotna: „*Na razpolago ni nobenih podatkov o dejanski pogostnosti pojavljanja psihične odvisnosti pri bolnikih s kronično bolečino.*“

Odstranite poved (ali podobno besedilo), če je prisotna: „*Profil zlorabe oksikodona je podoben profilu zlorabe drugih močnih opioidnih agonistov. Oksikodon lahko skušajo dobiti in zlorabiti ljudje s prikritimi ali očitnimi motnjami odvisnosti. Lahko se razvije psihična odvisnost (zasvojenost) od opioidnih analgetikov, vključno z oksikonom. Zdravilo [ime zdravila] je treba zlasti previdno uporabljati pri bolnikih, ki so v preteklosti zlorabljali alkohol in zdravila.*“

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

#### **S spanjem povezane motnje dihanja**

**Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno spalno apnejo (CSA – central sleep apnoea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi CSA, je treba razmisliti o zmanjšanju celokupnega odmerka opioidov.**

- Poglavlje 4.8

Pri organskem sistemu „bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora“ je treba pri pogostnosti „neznana“ dodati naslednji neželeni učinek:

## sindrom centralne spalne apneje

Upoštevajte, da ima izraz „sindrom centralne spalne apneje“ (najbolj specifičen izraz (LLT – *lowest level term*) po MedDRA), ki ga je treba dodati kot neželeni učinek zdravila, prednost pred izrazom „sindrom spalne apneje“ (priporočeni izraz (PT – *preferred term*)), saj natančneje odraža opis poteka primerov, odkritih v zbirki podatkov o varnosti vodilnega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, družbe Mundipharma, in ga je treba navesti pri organskem sistemu „bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora“, saj je to glavni organski sistem. Kategorija pogostnosti, predlagana za sindrom centralne spalne apneje (neznana), temelji na pogostnosti, dodeljeni temu neželenemu učinku zdravila v trenutnem krovnem dokumentu (CCDS) vodilnega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

### Navodilo za uporabo

Opomba: Glede na obliko (npr. kapsule ali injekcija) je treba uporabiti „se jemljejo“ (kapsule) ali „se uporabljajo“ (injekcije).

– V zvezi z motnjo uporabe opioidov:

- Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli/uporabili zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi

Odstranite poved (ali podobno besedilo), če je prisotna:

*„Če se to zdravilo pri bolnikih s kronično bolečino uporablja tako, kot je predpisano, je tveganje za razvoj fizične ali psihične odvisnosti majhno.“*

Priporočajo se naslednje spremembe:

Pred začetkom jemanja/uporabe zdravila [ime zdravila] se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

[...]

- ste ali ste kdaj bili zasvojeni z alkoholom ali drogami ali veste, da ste odvisni od opioidov;*
- ste sami ali kdor koli v vaši družini kdaj zlorabljali ali bili odvisni od alkohola, zdravil na recept ali prepovedanih drog (»zasvojenost«);***
- kadite;***
- ste kdaj imeli težave z razpoloženjem (depresija, tesnoba ali osebna motnja) ali vas je psihiater zdravil zaradi drugih duševnih bolezni.***

[...]

***Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči odvisnost in zlorabo, kar lahko privede do življenjsko ogrožajočega prevelikega odmerjanja. Če vas skrbi, da bi lahko postali odvisni od zdravila [ime zdravila], je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom.***

– V zvezi z apnejo med spanjem:

- Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [zdravilo, ki vsebuje oksikodon]

Opozorila in previdnostni ukrepi

### S spanjem povezane motnje dihanja

***Zdravilo [ime zdravila] lahko povzroči s spanjem povezane motnje dihanja, kot sta spalna apneja (začasno prenehanje dihanja med spanjem) in s spanjem povezana hipoksemija (nizka raven kisika v krvi). Simptomi lahko vključujejo začasno prenehanje dihanja med spanjem, nočno prebujanje zaradi kratke sape, težave z neprekinjenim spanjem ali čezmerno zaspanost podnevi. Če opazite te simptome ali če jih pri vas opazi kdo drug, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo morda razmislil o zmanjšanju odmerka.***

- Poglavje 4. Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost:

**Spalna apneja (začasno prenehanje dihanja med spanjem)**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Sprejetje stališča skupine CMDh:  | Zasedanje skupine CMDh decembra 2021 |
| Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:   | 30. januar 2022                      |
| Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom): | 31. marec 2022                       |