

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az oxikodonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A piacvezető termék forgalomba hozatali engedélyének jogosultja által az EGT-ben (+UK) 2011 és 2020 között végzett trendelemzést követően, amely a bejelentett oxikodonos eseteknél a MedDRA „Abúzus, kábítószer-függőség és elvonás” szabványos lekérdezéshez (SMQ) kapcsolódó szám kétszeresre növekedését mutatta az elmúlt 5 évben (2016–2020) az előző 5 évhez (2011–2015) képest, az expozíciót figyelembe véve a PRAC azon a véleményen van, hogy a termékben előforduló opioidhasználati rendellenesség (*opioid use disorder* – OUD) kockázatára vonatkozó kiemelt figyelmeztetés szükséges minden oxikodon-hidrokloridot tartalmazó készítmény kísérőirataiban.

Tekintettel a centrális alvási apnoe (CSA) kockázatára vonatkozó szakirodalomból és spontán beszámolókból rendelkezésre álló adatokra, köztük legalább három, lehetséges oxikodon-specifikus, polyszomnografiával diagnosztizált centrális alvási apnoé esetről szóló beszámolót, amelyek szoros időbeli összefüggést mutatnak, és amelyek közül kettőnél pozitív dechallenge-t írtak le, továbbá a valószínű hatásmechanizmusra tekintettel a PRAC úgy ítéli meg, hogy az oxikodon és a centrális alvási apnoe közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség. Ezen kívül Correa et al. (2015) metaanalízise általánosságban opioidokat tartósan alkalmazó betegeknél magas (24%) CSA-prevalenciát, valamint a CSA súlyosságával a morfin-ekvivalens napi dózis alapján dózis-válasz összefüggést mutatott. Filiatrault et al. metaanalízise (2016) megerősítette, hogy az opioidhasználat szignifikánsan összefüggött a centrális apnoe mutatóinak közepes fokú növekedésével. Arra is van némi bizonyíték, hogy az opioidok potenciálisan hozzájárulhatnak az alvással összefüggő hipoxémiához, de ez a kapcsolat kevésbé nyilvánvalónak tekinthető, mint a centrális alvási apnoé esetében, mivel nincsenek oxikodon-specifikus esetek.

Mivel az EGT-ben az oxikodon orális és parenterális (iv./sc.) készítményei egyaránt az erős fájdalom kezelésére javallottak, ami lehetővé teszi a nem akut alkalmazást, a kísérőiratok fenti frissítése javasolt az oxikodont tartalmazó, a jelen PSUSA által érintett minden készítmény minden gyógyszerformájára vonatkozóan.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az oxikodont tartalmazó készítmények (minden gyógyszerforma) kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek módosításának indoklása

Az oxikodonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az oxikodon hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CMDh arra az álláspontra jut, hogy az ezen egyetlen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó termékek forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell. Amennyiben további, oxikodont tartalmazó gyógyszereket vannak engedélyezve az EU-ban, vagy az EU-ban jövőbeli engedélyezési eljárások tárgyát képezik, a CMDh azt ajánlja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmezők / forgalomba hozatali engedély-jogosultak vegyék kellően figyelembe ezt a CMDh álláspontot.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Szigorúbb figyelmeztetést kell hozzáadni az alábbiak szerint:

Opioid-használati betegség (abúzus és függőség)

Opioidok, például oxikodon ismétlődő beadása esetén tolerancia és fizikai és/vagy pszichológiai függőség alakulhat ki. Ismert, hogy az opioidok terápiás alkalmazását követően iatrogén függőség lép fel.

A [készítmény neve] ismétlődő alkalmazása opioidhasználati rendellenességhez (opioid use disorder – OUD) vezethet. A [készítmény neve]-abúzus vagy szándékos visszaélés túladagolást és/vagy halált okozhat. Az OUD kockázata fokozott az olyan betegeknél, akiknek az egyéni vagy családi (szülők vagy testvérek) anamnézisében élvezeti szerek alkalmazása okozta betegségek szerepelnek (beleértve az alkohol okozta körképeket is), akik aktuálisan dohányoznak, vagy azoknál a betegeknél, akiknek egyéni anamnézisében más mentális betegség szerepel (pl. major depresszió, szorongás vagy személyiségzavarok).

A betegeknél ellenőrizni kell a kábítószer-kereső magatartás jeleit (pl. túl korai gyógyszerfelírási kérések). Ez magában foglalja az egyidejűleg alkalmazott opioidok és pszichoaktív szerek (például benzodiazepinek) ellenőrzését. Az OUD jeleit és tüneteit mutató betegek esetében mérlegelni kell addiktológiai szakemberrel való konzultációt.

Törölje a mondatot (vagy hasonló megfogalmazást), ha a következő jelen van: "Ha azonban rendeltetésszerűen alkalmazzák krónikus fájdalomban szenvedő betegeknél, a fizikai vagy pszichológiai függőség kialakulásának kockázata jelentősen csökken"

Törölje a mondatot (vagy hasonló megfogalmazást), ha a következő jelen van: "Nem állnak rendelkezésre adatok a pszichológiai függőség tényleges előfordulásáról krónikus fájdalmas betegeknél"

Törölje a mondatot (vagy hasonló megfogalmazást), ha a következő jelen van: "Az oxikodon abúzusprofilja hasonló más erős opioid agonistákhoz, és a látens vagy nyilvánvaló függőségi rendellenességekkel küzdő emberek kereshetik és visszaélhetik. Fennáll a pszichológiai függőség (addikció) kialakulásának lehetősége az opioid fájdalomcsillapítókkal, beleértve az oxikodont is. A [Terméknév]-t különösen óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében alkoholhasználati vagy kábítószer-használati betegség szerepel."

- 4.4 pont

Figyelmeztetést kell hozzáadni az alábbiak szerint:

Alvással összefüggő légzésvizavarok

Az opioidok alvással összefüggő légzési rendellenességeket okozhatnak, beleértve a centrális alvási apnoét (CSA) és az alvással összefüggő hypoxaemiát. Az opioidok alkalmazása dóziszfüggően növeli a CSA kockázatát. CSA-ban szenvedő betegeknél fontolja meg a teljes opioid-adag csökkentését.

- 4.8 pont

A következő mellékhatásokat kell hozzáadni a Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek szervrendszeri kategóriához nem ismert gyakorisággal:

Centrális alvási apnoe szindróma

Vegye figyelembe, hogy az ADR-ként hozzáadandó „Centrális alvási apnoe szindróma” (MEDdra LLT) kifejezést javasoljuk alkalmazni az „alvási apnoe szindróma” (PT) kifejezéssel szemben, mivel a „centrális alvási apnoe szindróma” pontosabban tükrözi a piacvezető termék MAH-jának (Mundipharma) biztonságossági adatbázisában azonosított esetleírásokat, és a Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek szervrendszeri kategóriában kell feltüntetni, mivel ez az elsődleges szervrendszeri kategória. A centrális alvási apnoe szindrómára javasolt gyakorisági kategória („nem ismert”) a piacvezető termék MAH-jának jelenlegi CCDS-ében szereplő, ehhez a mellékhatáshoz rendelt gyakoriságon alapul.

Betegtájékoztató

Megjegyzés: a gyógyszerformától függően (pl. kapszula vagy injekció) „szedett” (kapszula) vagy „alkalmazott” (injekciókat) kell alkalmazni.

- Az opioid-használati betegséggel kapcsolatban:

- 2. pont Tudnivalók a(z) [készítmény neve] szedése/alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Törölje a mondatot (vagy hasonló megfogalmazást), ha a következő jelen van:

"Ha ezt a gyógyszert rendeltetészerűen alkalmazzák krónikus fájdalomtól szenvedő betegeknél, a fizikai és pszichológiai függőség kockázata alacsony."

A következő változtatások javasoltak:

A(z) [készítmény neve] szedése/alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

[...]

~~alkohol- vagy kábítószer-függő, vagy valaha is volt, vagy ismert opioid-függősége van;~~

~~**- Önnél vagy a családjában bárkinél valaha függőség (addikció) alakult ki alkohollal, receptre kapható gyógyszerrel vagy illegális kábítószerrel.**~~

~~**- Ön dohányzik.**~~

~~**- Önnél valaha hangulatzavara volt (depresszió, szorongás vagy személyiségzavar), vagy pszichiáter kezelte egyéb mentális betegség miatt.**~~

[...]

A(z) [készítmény neve] ismétlődő alkalmazása a gyógyszer csökkent hatásosságát okozhatja (hozzászokhat). Ez gyógyszerfüggőséghez és gyógyszerrel való visszéléshez, ami pedig életveszélyes túladagoláshoz vezethet. Ha Ön tart attól, hogy gyógyszerfüggővé válhat a [fentanil-tartalmú készítmény neve]-től(től), fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával.

±

- Az alvási apnoéval kapcsolatban:

- 2. pont Tudnivalók a(z) [oxikodon-tartalmú készítmény] szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Alvással összefüggő légzéscsavarok

A(z) [készítmény neve] alvással összefüggő légzési rendellenességeket, például alvási apnoét (légzési szünetek alvás közben) és alvással összefüggő alacsony véroxigénszintet (hipoxémia) okozhat. A

tünetek közé tartozhatnak az alvás közbeni légzési szünetek, légszomj miatti éjszakai ébredés, az alvás fenntartásának nehézsége vagy túlzott álmoság a nap folyamán. Ha Ön vagy más személy észleli ezeket a tüneteket, forduljon kezelőorvosához. Kezelőorvosa mérlegelheti az adag csökkentését.

- 4. pont Lehetséges mellékhatások

Nem ismert gyakoriság:

Légzési szünetek alvás közben (alvási apnoé)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2021. december CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2022.01.30.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2022.03.31.