

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per ossicodone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Dopo l'analisi dell'andamento del marchio leader titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio nello Spazio Economico Europeo (SEE) (+ Regno Unito), tra il 2011 e il 2020, che ha mostrato un raddoppio del numero di casi segnalati correlati al quesito standardizzato (SMQ) MedDRA "Abuso, dipendenza da sostanza d'abuso e astinenza" per ossicodone negli ultimi 5 anni (2016-2020) rispetto ai 5 anni precedenti (2011-2015), e in considerazione dell'esposizione, il PRAC ritiene che sia giustificata l'aggiunta di un'etichetta rafforzata relativa al rischio di disturbi da uso di oppioidi nel Foglio Illustrativo di tutti i medicinali contenenti ossicodone cloridrato.

Alla luce dei dati disponibili sul rischio di apnea centrale del sonno (CSA) in letteratura e nelle segnalazioni spontanee, che includono almeno tre possibili casi specifici di apnea centrale del sonno associati all'ossicodone, diagnosticata mediante polissonnografia, con una stretta correlazione temporale, due dei quali avevano mostrato miglioramenti con la sospensione della somministrazione, e in considerazione di un plausibile meccanismo di azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra l'ossicodone e l'apnea centrale del sonno sia una possibilità quanto meno ragionevole. Inoltre, una meta-analisi di Correa et al. (2015) ha mostrato un'elevata prevalenza globale di CSA (24%) nei pazienti in trattamento cronico con oppioidi nonché una correlazione tra dose-risposta e severità della CSA, basata sulla dose giornaliera equivalente di morfina. Una meta-analisi di Filiatrault et al. (2016) ha confermato che l'uso di oppioidi era significativamente associato a un aumento medio degli indici dell'apnea centrale. Vi sono anche evidenze di un possibile ruolo degli oppioidi nell'ipossiemia correlata al sonno, ma tale correlazione è considerata meno evidente a paragone dell'apnea centrale del sonno a causa dell'assenza di casi specifici per l'ossicodone.

Dal momento che nello SEE entrambe le formulazioni orale e parenterale (ev/sc) dell'ossicodone sono indicate per il trattamento del dolore severo, con un uso non acuto, si raccomandano i suddetti aggiornamenti alle informazioni per tutte le formulazioni dei medicinali contenenti ossicodone, come indicati nella PSUSA corrente.

Il PRAC ha convenuto che le informazioni dei medicinali contenenti ossicodone (tutte le formulazioni) debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ossicodone il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i ossicodone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei singoli medicinali oggetto di questo PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti ossicodone fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari

delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/dei medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)**

## **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta un'avvertenza rafforzata come segue:

### **Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)**

**Dopo somministrazioni ripetute di oppioidi, come l'ossicodone, si possono manifestare tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica. È nota la comparsa di dipendenza iatrogena dopo l'uso terapeutico di oppioidi.**

**L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può provocare il disturbo da uso di oppioidi (OUD). L'abuso o l'uso errato intenzionale di [nome del prodotto] può portare a sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è maggiore nei pazienti con una storia personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), in attuali utilizzatori di tabacco o in pazienti con una storia personale di disturbi mentali (per es, depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).**

**I pazienti devono essere monitorati per individuare i segni di comportamenti di ricerca di sostanza d'abuso (per es. la richiesta troppo anticipata di nuove prescrizioni). Ciò include la valutazione di oppioidi e psicofarmaci concomitanti (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione un ulteriore consulto con uno specialista.**

Eliminare la frase (o testo simile), se presente: "~~Tuttavia, se utilizzato secondo l'indicazione in pazienti con dolore cronico, il rischio di sviluppare dipendenza fisica o psicologica è notevolmente ridotto~~"

Eliminare la frase (o testo simile), se presente: "~~Non ci sono dati disponibili sull'effettiva incidenza della dipendenza psicologica nei pazienti con dolore cronico~~"

Eliminare la frase (o testo simile), se presente: "~~L'ossicodone presenta un profilo per l'abuso simile a quello di altri agonisti oppioidi forti e può essere ricreato e abusato da persone con disturbi di dipendenza latenti o manifesti. Esiste la possibilità di sviluppare dipendenza psicologica (dipendenza) agli analgesici oppioidi, incluso l'ossicodone. [Nome del prodotto] deve essere utilizzato con particolare attenzione nei pazienti con una storia di abuso di alcol o di sostanza d'abuso.~~"

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta un'avvertenza come segue:

### **Disturbi della respirazione correlati al sonno**

**Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, inclusi apnea centrale del sonno (CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. In pazienti con CSA, deve essere presa in considerazione la riduzione del dosaggio totale degli oppioidi.**

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla categoria “Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche” della Classificazione per sistemi e organi (SOC) con frequenza non nota:

### **Sindrome di apnea centrale nel sonno**

È preferibile aggiungere come ADR il termine “Sindrome di apnea centrale nel sonno” (LLT MedDRA) rispetto a “Sindrome di apnea del sonno” (PT), in quanto “Sindrome di apnea centrale nel sonno” riflette più precisamente le descrizioni dei casi identificati nel database della sicurezza del marchio leader titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio, Mundipharma, e deve essere elencato nella categoria “Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche” della SOC, poiché è la SOC primaria. La categoria della frequenza proposta per la sindrome di apnea centrale nel sonno (non nota) si basa sulla frequenza assegnata a questa ADR nel CCDS corrente del marchio leader titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

### **Foglio illustrativo**

Nota: in base alla formulazione (per es. capsule o iniezione), deve essere utilizzato il termine “prese” (capsule) o “usate” (iniezioni).

-Per quanto riguarda il disturbo da uso di oppioidi:

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere/usare [nome del prodotto]

Avvertenze e precauzioni

Eliminare la frase (o testo simile), se presente:

*"Se questo medicinale è usato secondo l'indicazione in pazienti che soffrono di stati di dolore cronico, il rischio di dipendenza fisica e psicologica è basso."*

Si raccomandano le seguenti modifiche:

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere/usare [nome del prodotto] se:

[...]

- ha o ha avuto dipendenza da alcol o sostanze d'abuso o ha una dipendenza da oppioidi nota;*
- lei o un membro della sua famiglia ha mai abusato o è stato dipendente da alcol, medicinali su prescrizione o droghe illegali (“dipendenza”);*
- è un fumatore;*
- ha avuto disturbi dell’umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in cura da uno psichiatra per altre malattie mentali.*

[...]

*L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può provocare dipendenza e abuso che possono portare a un sovradosaggio potenzialmente fatale. Chieda consiglio al medico se teme di poter sviluppare una dipendenza da [nome del prodotto].*

-Per quanto riguarda l’apnea del sonno:

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere [prodotto contenente ossicodone]

Avvertenze e precauzioni

### **Disturbi della respirazione correlati al sonno**

*[Nome del prodotto] può causare disturbi della respirazione correlati al sonno, come apnea del sonno (pause della respirazione durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (bassi livelli di ossigeno nel sangue). I sintomi possono includere pause della respirazione durante il sonno, risvegli notturni dovuti a respiro affannoso, difficoltà a mantenere il sonno o sonnolenza eccessiva*

durante il giorno. Se lei o un'altra persone osservate questi sintomi, si rivolga al medico. Il medico può prendere in considerazione una riduzione della dose.

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota:

*Apnea del sonno (pause della respirazione durante il sonno)*



### **Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

## Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Dicembre 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	30 Gennaio 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	31 Marzo 2022