

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par oksikodona periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pēc zīmola līdera reģistrācijas apliecības īpašnieka EEZ (+Apvienotajā Karalistē) veiktās tendenču analīzes laika posmā no 2011. līdz 2020. gadam, kas liecina, ka pēdējo 5 gadu (2016.–2020.) laikā, ir divreiz palielinājies ar MedDRA SMV (*Standardised MedDRA Queries, SMQ*) “Ļaunprātīga lietošana, atkarība un abstinences sindroms” saistīto ziņoto oksikodona gadījumu skaits salīdzinājumā ar iepriekšējiem pieciem gadiem (2011.–2015.), un ņemot vērā ekspozīciju, *PRAC* uzskata, ka visu oksikodona hidrohlorīdu saturošo zāļu informācijā ir jāpastiprina brīdinājumi par opioīdu lietošanas traucējumu risku.

Ņemot vērā literatūrā un spontānos ziņojumos minētos datus par centrālās miega apnojas (*central sleep apnoea — CSA*) risku, ieskaitot vismaz trīs iespējamus oksikodonam specifiskus gadījumus, kad ziņots par centrālo miega apnoju, kas bija diagnosticēta ar polisomnogrāfiju un liecināja par ciešu saistību laikā, no kuriem divos gadījumos novēroja pozitīvas izmaiņas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, un ņemot vērā ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp oksikodonu un centrālo miega apnoju ir vismaz pamatoti iespējama. Turklāt *Correa et al.* (2015) veiktā metaanalīze atklāja vispārēju augstu CSA izplatību (24%) pacientiem, kuri hroniski lieto opioīdus, kā arī devas un atbildes reakcijas saistību ar CSA smaguma pakāpi, pamatojoties uz morfīna ekvivalento dienas devu. *Filiatrault et al.* (2016) metaanalīze apstiprināja, ka opioīdu lietošana ir būtiski saistīta ar centrālās miega apnojas rādītāju mediānas pieaugumu. Ir arī daži pierādījumi tam, ka opioīdi potenciāli var veicināt ar miegu saistītu hipoksēmiju, taču šī saistība tiek uzskatīta par mazāk pierādītu salīdzinājumā ar centrālo miega apnoju, jo trūkst oksikodonam specifisku gadījumu.

Tā kā EEZ gan perorāli lietojamām, gan parenterālajām (i.v./ s.c.) oksikodona zāļu formām lietošanas indikācija ir stipru sāpju ārstēšana, atļaujot neakūtu lietošanu, iepriekš minētos zāļu informācijas atjauninājumus ieteicams veikt visām oksikodonu saturošajām zāļu formām, kas iekļautas pašreizējā PSUSA.

PRAC secināja, ka attiecīgi jāgroza oksikodonu saturošo zāļu informācija (visām zāļu formām).

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par oksikodonu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur oksikodonu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur oksikodonu vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno tālāk norādītais pastiprinātais brīdinājums:

Opioīdu lietošanas traucējumi (launprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtoti lietojot opioīdus, piemēram, oksikodonu, var attīstīties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība. Ir zināms, ka pēc opioīdu terapeitiskas lietošanas rodas jatrogēna atkarība.

Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt opioīdu lietošanas traucējumus (Opioid Use Disorder — OUD). Launprātīga vai tīša [zāļu nosaukums] nepareiza lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. OUD attīstības risks ir palielināts pacientiem, kuriem personiskajā vai ģimenes anamnēzē (vecākiem vai brāļiem/māsām) ir bijuši vielu lietošanas traucējumi (ieskaitot alkohola lietošanas traucējumus), pašreizējiem tabakas lietotājiem vai pacientiem ar citiem garīgās veselības traucējumiem (piemēram, smagu depresiju, trauksmi un personības traucējumiem).

Pacientiem būs nepieciešama uzraudzība, lai konstatētu narkomāniem raksturīgu uzvedību (piemēram, pārāk agrus pieprasījumus pēc atkārtotas zāļu izrakstīšanas). Tas attiecas arī uz opioīdu un psihoaktīvu zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) vienlaicīgas lietošanas pārskatīšanu. Ja pacientam ir OUD pazīmes un simptomi, jāapsver konsultācijas nepieciešamība pie atkarību speciālista.

Dzēsiet teikumu (vai līdzīgu formulējumu), ja tāds ir: "Tomēr, lietojot kā paredzēts pacientiem ar hroniskām sāpēm fiziskās vai psiholoģiskās atkarības rašanās risks ievērojami samazinās."

Dzēsiet teikumu (vai līdzīgu formulējumu), ja tāds ir: "Nav pieejami dati par psiholoģiskās atkarības faktisko sastopamību pacientiem ar hroniskām sāpēm."

Dzēsiet teikumu (vai līdzīgu formulējumu), ja tāds ir: "Oksikodonam ir pārmērīgas lietošanas profils līdzīgi kā citiem spēcīgiem opioīdu agonistiem, un to var meklēt un pārmērīgi lietot cilvēki ar latentu vai nepārprotamu atkarību. Pastāv iespēja attīstīties psiholoģiskai atkarībai no opioīdu pretsāpju līdzekļiem, tostarp oksikodona. [Zāļu nosaukums] ir jālieto īpaši piesardzīgi, ja pacientam anamnēzē ir alkohola vai narkotiku lietošana."

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tai skaitā centrālo miega apnoju (CSA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana palielina CSA risku atkarībā no devas. Pacientiem, kuriem ir CSA, jāapsver kopējās opioīdu devas samazināšana.

- 4.8. apakšpunkts

OSK sadaļa "Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības" jāpapildina ar šādu nevēlamo blakusparādību, kuras biežums nav zināms:

Centrālās miega apnojas sindroms

Nemiet vērā, ka, apzīmējot NBP, ir ieteicams lietot terminu “Centrālās miega apnojas sindroms” (MEDdra LL), nevis “Miega apnojas sindroms” (PT), jo “Centrālās miega apnojas sindroms” precīzāk atspoguļo zīmola līdera RAĪ *Mundipharma* drošuma datu bāzē identificēto gadījumu aprakstus, un tas ir jāpievieno OSK sadaļai “Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības” kā primārajai OSK. Centrālās miega apnojas sindroma biežuma iedalījuma (nav zināms) pamatā ir biežums, kas šai NBP ir piešķirts zīmola līdera RAĪ pašreizējos datos (*Company Core Data Sheet – CCDS*).

Lietošanas instrukcija

Piezīme: atkarībā no zāļu formas (piemēram, kapsulas vai injekcija) jālieto termini “*lietošana*” (kapsulas) vai “*ievadīšana*” (injekcijas).

-Saistībā ar opioīdu lietošanas traucējumiem:

- 2. punkts Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dzēsiet teikumu (vai līdzīgu formulējumu), ja tāds ir:

"Ja šīs zāles lieto kā paredzēts pacientiem, kas cieš no hroniskām sāpēm, fiziskās un psiholoģiskās atkarības risks ir zems."

Ieteicamas tālāk norādītās izmaiņas:

Pirms [zāļu nosaukums] lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja :

[...]

- esat vai kādreiz bijāt atkarīgs no alkohola vai narkotikām vai arī Jums ir zināma atkarība no opioīdiem;

- Jūs vai kāds no jūsu ģimenes locekļiem kādreiz ir ļaunprātīgi lietojis vai bijis atkarīgs no alkohola, receptšu zālēm vai nelegālām narkotikām (“atkarība”);

- esat smēķētājs;

- Jums kādreiz ir bijuši garastāvokļa traucējumi (depresija, trauksme vai personības traucējumi) vai esat ārstējies pie psihiatra citu garīgo slimību dēļ.

[...]

Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var radīt atkarību un ļaunprātīgu lietošanu, kas var izraisīt dzīvībai bīstamu pārdozēšanu. Ja Jums ir bažas, ka varat kļūt atkarīgs no [zāļu nosaukums], ir svarīgi konsultēties ar ārstu.

-Saistībā ar miega apnoju:

- 2. punkts. Kas Jums jāzina pirms [oksikodonu saturošas zāles] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

[Zāļu nosaukums] var radīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, piemēram, miega apnoju (elpošanas pārtraukumus miega laikā) un ar miegu saistītu hipoksēmiju (zems skābekļa līmenis asinīs). Simptomi ietver elpošanas pārtraukumus miega laikā, mošanos naktī elpas trūkuma dēļ, miega traucējumus vai pārmērīgu miegainību dienas laikā. Ja Jūs vai kāda cita persona novēro šādus simptomus, konsultējieties ar ārstu. Ārsts var apsvērt devas samazināšanu.

- 4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Biežums nav zināms:

Miega apnoja (elpošanas pārtraukumi miega laikā)

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

| | |
|---|--|
| <i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana | <i>CMDh</i> 2021. gada decembra sanāksme |
| Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm | 2022. gada 30. janvāris |
| Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu) | 2022. gada 31. marts |