

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących oksykodonu, wnioski naukowe są następujące:

Podmiot odpowiedzialny będący liderem marki w europejskim obszarze gospodarczym (EOG + Wielka Brytania) dokonał analizy trendu, między 2011 a 2020 rokiem, wskazującego na dwukrotne zwiększenie liczby przypadków związanych ze stosowaniem oksykodonu, zgłaszanych w zapytaniach MedDRA SMQ w kategorii „Nadużywanie, uzależnienie od leku i odstawienie” w ciągu ostatnich 5 lat (2016-2020), w porównaniu z wcześniejszym 5-letnim okresem (2011-2015), z uwzględnieniem stopnia narażenia. W następstwie tej analizy komitet PRAC uważa, że uzasadnione jest wzmocnienie ostrzeżenia dotyczącego ryzyka zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów w drukach informacyjnych wszystkich produktów zawierających chlorowoderek oksykodonu.

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka ośrodkowego bezdechu sennego (CSA, ang. *central sleep apnoea*), pochodzących z piśmiennictwa i raportów spontanicznych, obejmujących co najmniej trzy możliwe przypadki wystąpienia ośrodkowego bezdechu sennego rozpoznanego w polisomnografii, wykazujące bliski związek czasowy ze stosowaniem oksykodonu, z czego dwa ustąpiły po odstawieniu produktu leczniczego i w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uznał, że występuje co najmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowego między stosowaniem oksykodonu a wystąpieniem ośrodkowego bezdechu sennego. Co więcej, metaanaliza przeprowadzona przez Correa i wsp. (2015), wykazała dużą ogólną częstość występowania CSA (24%) u pacjentów przewlekłe przyjmujących opioidy, jak również związek między dawką a ciężkością CSA, określony w oparciu o równoważną dobową dawkę morfiny. Metaanaliza przeprowadzona przez Filiatrault i wsp. (2016) potwierdziła, że stosowanie opioidów ma silny związek ze średnim zwiększeniem wskaźników ośrodkowego bezdechu sennego. Są też pewne dowody na to, że opioidy mogą przyczyniać się do hipoksemii związanej ze snem, ale ten związek uznano za mniej wyraźny w porównaniu z ośrodkowym bezdechem sennym z powodu braku zgłoszonych przypadków związanych ze stosowaniem oksykodonu.

Ponieważ w EOG wskazania do stosowania zarówno dla postaci doustnej, jak i pozajelitowej (*iv.*, *sc.*) oksykodonu obejmują leczenie silnego bólu, pozwalając na użycie w stanach innych niż ostre, zaleca się dokonanie powyższych aktualizacji druków informacyjnych dla wszystkich postaci produktów zawierających oksykodon, zgodnie z aktualnym dokumentem PSUSA.

Komitet PRAC zdecydował, że należy odpowiednio zaktualizować druki informacyjne produktów leczniczych zawierających oksykodon (wszystkie postaci).

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi Komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących oksykodonu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną oksykodon pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające oksykodon są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące silniejsze ostrzeżenie:

Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Podczas wielokrotnego podawania opioidów, takich jak oksykodon, może rozwinać się tolerancja na produkt i uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Znane są przypadki wystąpienia uzależnienia jatrogennego w wyniku terapeutycznego stosowania opioidów.

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego [nazwa własna] może prowadzić do wystąpienia zaburzenia związanego ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Nadużywanie lub celowe niewłaściwe użycie produktu [nazwa własna] może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych (w tym nadużywanie alkoholu), u pacjentów aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężkie zaburzenie depresyjne, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak pochodne benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Należy usunąć zdanie (lub podobne sformułowanie), jeżeli występuje: „Jednakże przy stosowaniu zgodnie z zaleceniami u pacjentów z przewlekłym bólem, ryzyko rozwoju fizycznego lub psychicznego uzależnienia jest wyraźnie zmniejszone.”

Należy usunąć zdanie (lub podobne sformułowanie), jeżeli występuje: „Brak danych dotyczących częstości występowania uzależnienia psychicznego u pacjentów z przewlekłym bólem”

Należy usunąć zdanie (lub podobne sformułowanie), jeżeli występuje: „Profil nadużywania oksykodonu i innych silnych agonistów receptorów opioidowych jest podobny. Oksykodon może być poszukiwany i nadużywany przez osoby z utajonymi lub jawnymi zaburzeniami związanymi z uzależnieniem. Istnieje możliwość rozwoju uzależnienia psychicznego od opioidowych leków przeciwbólowych, w tym od oksykodonu. Produkt leczniczy [nazwa produktu] należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem alkoholu lub leków/substancji psychoaktywnych.”

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w stopniu zależnym od dawki. U pacjentów z CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w w kategorii „Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”:

Ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. central sleep apnoea)

Należy zauważyć, że termin „ośrodkowy bezdech senny” (MedDRA LLT) jako działanie niepożądane, które należy dodać, jest preferowany względem „zespołu bezdechu sennego” (PT), ponieważ „ośrodkowy bezdech senny” precyzyjniej odzwierciedla przypadki odnotowane w bazie danych bezpieczeństwa podmiotu odpowiedzialnego będącego liderem marki, firmy Mundipharma i należy wymienić go w klasyfikacji układów i narządów (SOC) w kategorii „Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia”, ponieważ jest to dla niego podstawowa klasyfikacja. Kategoria częstości występowania proponowana dla ośrodkowego bezdechu sennego (częstość nieznana) opiera się na częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego przypisanej w aktualnej dokumentacji CCDS podmiotu odpowiedzialnego, będącego liderem marki.

Ulotka dla pacjenta

Uwaga: zależnie od postaci (np. kapsułka lub wstrzyknięcie) należy stosować zwrot „przyjmowane” (kapsułki) lub „stosowane” (wstrzyknięcia).

- Dotyczy zaburzenia związanego ze stosowaniem opioidów:

- Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [nazwa własna]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy usunąć zdanie (lub podobne sformułowanie), jeżeli występuje:

~~„Przy stosowaniu tego leku zgodnie z zaleceniami u pacjentów cierpiących na przewlekłe stany bólowe, ryzyko rozwoju fizycznego lub psychicznego uzależnienia jest niskie.”~~

Zalecane są następujące zmiany:

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku [nazwa własna] należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli:

[...]

~~– pacjent jest lub kiedykolwiek był uzależniony od alkoholu lub narkotyków lub stwierdzono u niego uzależnienie od opioidów;~~

- pacjent (lub osoba z jego rodziny) kiedykolwiek nadużywał lub był uzależniony od alkoholu, leków wydawanych na receptę lub substancji nielegalnych („uzależnienie”);

- pacjent jest palaczem;

- pacjent miał kiedykolwiek zaburzenia nastroju (depresja, stan lękowy lub zaburzenie osobowości) lub był leczony przez psychiatrę z powodu innych zaburzeń psychicznych.

[...]

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego [nazwa własna] może prowadzić do uzależnienia i nadużywania, co może prowadzić do zagrażającego życiu przedawkowania. Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy, że uzależnia się od leku [nazwa własna].

- Dotyczy bezdechu sennego:

- Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [produkt zawierający oksykodon]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Lek [nazwa własna] może powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, takie jak bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu) oraz hipoksemię w czasie snu (małe stężenie tlenu we krwi). Objawami mogą być przerwany w oddychaniu podczas snu, nocne budzenie z powodu duszności, trudności w utrzymaniu snu lub nadmierna senność w ciągu dnia. Jeśli pacjent lub inna osoba zauważy takie objawy, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki.

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana:

Bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w grudniu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	30. stycznia 2022 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	31. marca 2022 r.