

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών)
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την υδροχλωρική οξυκωδόνη / παρακεταμόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας, συμπεριλαμβανομένης της οξυκωδόνης, και με βάση μια ισχυρή μηχανιστική ευλογοφάνεια που οδηγεί συνολικά σε επικαιροποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος για άλλα οπιοειδή, η PRAC θεωρεί ότι τα πορίσματα που έχουν εξαχθεί για την οξυκωδόνη ισχύουν επίσης για τον συνδυασμό σταθερής δόσης υδροχλωρικής οξυκωδόνης / παρακεταμόλης. Οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθούν προκειμένου να συμπεριληφθεί μια επικαιροποίηση της παραγράφου 4.4 της ΠΧΠ με την προσθήκη προειδοποίησης σχετικά με τις διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων στις οποίες να συμπεριλαμβάνεται η δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi, και μια επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ με την προσθήκη της ανεπιθύμητης ενέργειας δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi με συχνότητα μη γνωστή. Το φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται ανάλογα.

Λαμβάνοντας υπόψη την επιστημονική συναίνεση ως προς την ιατρική πρακτική σχετικά με την ανάγκη καθιέρωσης στόχων θεραπείας και σχεδίου διακοπής, καθώς και ενημέρωσης του ασθενούς για τον κίνδυνο και τα σημεία της OUD πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016), απαιτείται τακτική επαναξιολόγηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οπιοειδή δεδομένων των δυναμικών αλλαγών στη σχέση οφέλους-κινδύνου με την πάροδο του χρόνου σε επίπεδο ασθενούς. Για την περαιτέρω ευαισθητοποίηση ασθενών και φροντιστών, το φύλλο οδηγιών χρήσης για τον ασθενή έχει επικαιροποιηθεί με τα σημεία της OUD βάσει των κριτηρίων DSM-5 για τις διαταραχές χρήσης ουσιών.

Επιπλέον, δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης από τις ΗΠΑ (Edlund et al. 2014) και το HB (Bedson et al. 2019) κατέδειξαν ότι η υψηλότερη δόση και μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με οπιοειδή σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης OUD. Η PRAC θεωρεί ότι τα εν λόγω στοιχεία για τα οπιοειδή γενικά αφορούν επίσης τον συνδυασμό σταθερής δόσης υδροχλωρικής οξυκωδόνης / παρακεταμόλης.

Αναφορικά με την τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία συμπεριλαμβανομένων 7 βιβλιογραφικών περιπτώσεων με ενήλικες με στενή χρονική σχέση μετά από υπερδοσολογία με οξυκωδόνη ή/και υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας μετά τη διακοπή του φαρμάκου (Jones et al. 2020, Middelbrooks et al. 2016, Holyoak 2014, Koya et al. 2014, Morales et al. 2010, Ung et al. 2021), η PRAC θεωρεί ότι το πόρισμα της αιτιώδους σχέσης μεταξύ της οξυκωδόνης και της τοξικής λευκοεγκεφαλοπάθειας ως οξέος συμπτώματος υπερδοσολογίας αφορά επίσης τον συνδυασμό σταθερής δόσης υδροχλωρικής οξυκωδόνης / παρακεταμόλης.

Η CMDh, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την υδροχλωρική οξυκωδόνη / παρακεταμόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) υδροχλωρική οξυκωδόνη / παρακεταμόλη, παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο **με υπογράμμιση και έντονη γραφή**, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.2

Τρόπος χορήγησης

...

Στόχοι και διακοπή της θεραπείας

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με {ονομασία προϊόντος}, πρέπει να συμφωνείται, σε συνεργασία με τον ασθενή, στρατηγική θεραπείας που περιλαμβάνει τη διάρκεια της θεραπείας και τους στόχους της θεραπείας, καθώς και σχέδιο για την ολοκλήρωση της θεραπείας, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση του πόνου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να υπάρχει συχνή επαφή μεταξύ του ιατρού και του ασθενούς για να αξιολογείται η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας, να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας και να προσαρμόζονται οι δοσολογίες εφόσον απαιτείται. Όταν ο ασθενής δεν χρήζει πλέον θεραπείας με οξυκωδόνη, συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης για την πρόληψη των συμπτωμάτων στέρησης. Ελλείψει επαρκούς ελέγχου του πόνου, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα υπεραλγησίας, ανοχής και εξέλιξης της υποκείμενης νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

~~Αν μακροχρόνια ή επαναλαμβανόμενη θεραπεία είναι απαραίτητη, συνιστάται να εξετάζεται η παύση της θεραπείας, και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά και τακτικά. Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).~~

...

- Παράγραφος 4.4

Διαταραχή χρήσης οπιοειδών (κατάχρηση και εξάρτηση)

Ανοχή και σωματική ή/και ψυχολογική εξάρτηση μπορεί να εμφανιστεί κατόπιν επαναλαμβανόμενης χορήγησης οπιοειδών όπως η οξυκωδόνη. Ιατρογενής εθισμός έπεται από θεραπευτική χρήση οπιοειδών είναι γνωστό ότι παρουσιάζεται.

Η επαναλαμβανόμενη χρήση του [ονομασία προϊόντος] μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή χρήσης οπιοειδών (OUD). **Η υψηλότερη δόση και η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με οπιοειδή μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης OUD.** Η κατάχρηση ή εκούσια κακή χρήση του [ονομασία προϊόντος] ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερδοσολογία ή/και στον θάνατο. Ο κίνδυνος εμφάνισης OUD είναι αυξημένος σε ασθενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό (γονείς ή αδέρφια) διαταραχών χρήσης ουσιών (συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής χρήσης αλκοόλ), τρέχοντες χρήστες προϊόντων καπνού ή ασθενείς με προσωπικό ιστορικό άλλων διαταραχών ψυχικής υγείας (π.χ. μείζων κατάθλιψη, άγχος και διαταραχές της προσωπικότητας).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το {ονομασία προϊόντος} και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι στόχοι της θεραπείας και το σχέδιο διακοπής πρέπει να συμφωνούνται με τον ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2). Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ασθενής πρέπει επίσης να ενημερώνεται σχετικά με τους κινδύνους και τις σημεία της OUD. Εάν εμφανιστούν αυτά τα σημεία, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να επικοινωνούν με τον ιατρό τους.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία συμπεριφοράς αναζήτησης ναρκωτικών (π.χ. υπερβολικά πρόωρα αιτήματα συνταγογράφησης). Αυτό περιλαμβάνει τον έλεγχο για ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών και ψυχοδραστικών ουσιών (όπως βενζοδιαζεπίνες). Για ασθενείς με σημεία και συμπτώματα OUD, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση συμβουλευτικής με ειδικό σε θέματα εξαρτήσεων.

.....

- Παράγραφος 4.4

[...]

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Η οξυκωδώνη μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία και σπασμό του σφιγκτήρα του Oddi, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ενδοχολική πίεση και τον κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων των χοληφόρων οδών και παγκρεατίτιδας. Ως εκ τούτου, η οξυκωδώνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα και παθήσεις των χοληφόρων οδών.

[...]

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες πληροφορίες θα πρέπει να προστεθούν στην υποπαράγραφο γ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εξάρτηση από το φάρμακο

Η επαναλαμβανόμενη χρήση του {ονομασία προϊόντος} μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση από το φάρμακο, ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις. Ο κίνδυνος εξάρτησης από το φάρμακο μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου, τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας με οπιοειδή του εκάστοτε ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4).

- Παράγραφος 4.8

Η (Οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) πρέπει να προστεθεί(-ούν) **στην κατηγορία/οργανικό σύστημα Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** με συχνότητα **Μη γνωστή**:

Δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi

- Παράγραφος 4.9

Τα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας θα πρέπει να προστεθούν ως εξής:

Με υπερδοσολογία οξυκωδώνης έχει παρατηρηθεί τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε/χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος]

Ανοχή, εξάρτηση και εθισμός

Αυτό το φάρμακο περιέχει οξυκωδώνη που είναι ένα οπιοειδές φάρμακο. Η επαναλαμβανόμενη χρήση οπιοειδών παυσίπονων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου (λόγω συνήθειας του οργανισμού, που είναι γνωστή ως ανάπτυξη ανοχής στο φάρμακο). Η επαναλαμβανόμενη χρήση του [ονομασία προϊόντος] μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εξάρτηση, κατάχρηση και **εθισμό**, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή υπερδοσολογία. **Ο κίνδυνος αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να αυξηθεί με τη χορήγηση υψηλότερης δόσης και τη μεγαλύτερη διάρκεια χρήσης.** Εάν ανησυχείτε ότι μπορεί να αποκτήσετε εξάρτηση από το [ονομασία προϊόντος], είναι σημαντικό να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Η εξάρτηση ή ο εθισμός μπορούν να σας κάνουν να αισθάνεστε ότι δεν έχετε πλέον τον έλεγχο της ποσότητας του φαρμάκου που πρέπει να πάρετε ή της συχνότητας με την οποία πρέπει να το πάρετε. Μπορεί να αισθάνεστε ότι πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φάρμακό σας, ακόμη και όταν αυτό δεν συμβάλλει στην ανακούφιση του πόνου σας.

Ο κίνδυνος εξάρτησης ή εθισμού ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Ενδέχεται να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο εξάρτησης ή εθισμού με το {ονομασία προϊόντος} εάν:

- Εσείς ή κάποιο μέλος της οικογένειάς σας έχετε κάνει κατάχρηση ή έχετε υπάρξει εξαρτημένοι από αλκοόλ, συνταγογραφούμενα φάρμακα ή παράνομες ναρκωτικές ουσίες («εθισμός»).
- Είστε καπνιστής.
- Είχατε ποτέ προβλήματα με τη διάθεσή σας (κατάθλιψη, άγχος ή διαταραχή προσωπικότητας) ή έχετε λάβει θεραπεία από ψυχίατρο για άλλες ψυχικές νόσους.

Εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα ενώ παίρνετε το {ονομασία προϊόντος}, μπορεί να αποτελεί σημείο εξάρτησης ή εθισμού.

– Πρέπει να πάρετε το φάρμακο για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από αυτό που σας έχει συμβουλευτεί ο γιατρός σας

– Πρέπει να πάρετε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη

– Χρησιμοποιείτε το φάρμακο για άλλους λόγους εκτός της συνταγογράφησης, για παράδειγμα, για να «διατηρήσετε την ψυχραιμία σας» ή για να «βοηθήσετε τον ύπνο σας»

– Έχετε προβεί σε επαναλαμβανόμενες, ανεπιτυχείς προσπάθειες διακοπής ή ελέγχου της χρήσης του φαρμάκου

– Όταν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο δεν νιώθετε καλά και αισθάνεστε καλύτερα όταν ξαναχρησιμοποιείτε το φάρμακο («επιδράσεις στέρησης»)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία, ενημερώστε τον γιατρό σας για να συζητήσετε την καλύτερη οδό θεραπείας για εσάς, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων όπου είναι σκόπιμο να διακόψετε και του ασφαλούς τρόπου με τον οποίο πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 3, Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {ονομασία προϊόντος}).

- Παράγραφος 2

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το <προϊόν> εάν:

• έχετε φλεγμονή του παγκρέατος (η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρό πόνο στην κοιλιακή χώρα και στην πλάτη), προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη ή τον χοληφόρο πόρο σας,

• έχετε κολικοειδή κοιλιακό πόνο ή ενόχληση,

[...]

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σοβαρό πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα που πιθανώς εκτείνεται στην πλάτη, ναυτία, εμετό ή πυρετό, επειδή θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα που σχετίζονται με φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) και του συστήματος των χοληφόρων οδών.

[...]

- Παράγραφος 3. Πώς να πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

< Πάντοτε να <παίρνετε> <χρησιμοποιείτε> το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού <ή του φαρμακοποιού> σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε <τον γιατρό> <ή> <τον φαρμακοποιό> σας.>

Πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα συζητήσει με εσάς τι μπορεί να προκύψει από τη χρήση του {ονομασία προϊόντος}, πότε και για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να το πάρετε, πότε πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας και πότε πρέπει να το διακόψετε (βλ. επίσης Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {ονομασία προϊόντος}).

- Παράγραφος 3. Πώς να πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

...

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση [ονομασία προϊόντος] από την κανονική ή εάν κάποιος καταπιεί κατά λάθος τα καψάκια σας

...

Η υπερδοσολογία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα:

...

– Μια διαταραχή του εγκεφάλου (γνωστή ως τοξική λευκοεγκεφαλοπάθεια)

- Παράγραφος 4

Η (Οι) ακόλουθη(-ες) ανεπιθύμητη(-ες) ενέργεια(-ες) πρέπει να προστεθεί(-ούν) με συχνότητα **Μη γνωστή**:

Πρόβλημα που επηρεάζει μια βαλβίδα στο έντερο και μπορεί να προκαλέσει σοβαρό πόνο στην άνω κοιλιακή χώρα (δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi)

- Παράγραφος 5. Πώς να φυλάσσετε το [ονομασία προϊόντος]

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. **Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε κλειδωμένο, ασφαλές και προστατευμένο μέρος, στο οποίο δεν έχουν πρόσβαση άλλα άτομα. Μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη και να είναι θανατηφόρο σε άτομα όταν δεν τους έχει συνταγογραφηθεί.**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας θέσης

Έγκριση της θέσης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Φεβρουάριο
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	7 Απριλίου 2024
Εφαρμογή της θέσης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	6 Ιουνίου 2024