

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за оксикодонов хидрохлорид/парацетамол, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличната информация за лекарства от същия терапевтичен клас, включително оксикодон, и на базата на силна механистична правдоподобност като цяло, водеща до актуализация на продуктовата информация на други опиоидни средства, PRAC счита, че изводите, направени за оксикодон, са приложими и за комбинацията с фиксирани дози оксикодонов хидрохлорид/парацетамол; продуктовата информация трябва да се измени, за да се включи актуализация на точка 4.4 от КХП за добавяне на предупреждение за хепатобилиарни нарушения, включително дисфункция на сфинктера на Oddi, и актуализация на точка 4.8 от КХП за добавяне на нежелана реакция - дисфункция на сфинктера на Oddi, в категория „с неизвестна честота“. Листовката ще бъде съответно актуализирана.

С оглед на научния консенсус в медицинската практика относно необходимостта от установяване на терапевтични цели и план за прекратяване на приложението, както и от обучение на пациента за рисковете и признаците на разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (Opioid use disorder, OUD) преди и по време на лечението (Hauser *et al.* 2021, Dowell *et al.* 2016), е необходима редовна преоценка по време на лечението с опиоиди, като се имат предвид потенциалните промени в съотношението полза/риск с течение на времето на ниво пациент. За допълнително повишаване на осведомеността сред пациентите и грижещите се за тях лица листовката е актуализирана с включване на признаци на OUD на базата на критериите по DSM-5 за разстройства, свързани с употреба на вещества.

В допълнение две обширни обсервационни проучвания от САЩ (Edlund *et al.* 2014) и Обединеното кралство (Bedson *et al.* 2019) показват, че по-високата доза и по-голямата продължителност на лечение с опиоиди са свързани с повишен риск от развитие на OUD. PRAC счита, че тези данни за опиоидите са като цяло приложими и за комбинацията с фиксирани дози оксикодонов хидрохлорид/парацетамол.

По отношение на токсичната левкоенцефалопатия, с оглед на наличните данни от литературата, включващи 7 случая при възрастни с тясна времева връзка след предозиране на оксикодон и/или отзвучаване на реакцията след прекратяване на приложението на лекарството (Jones *et al.* 2020; Middelbrooks *et al.* 2016; Holyoak 2014; Koya *et al.* 2014; Morales *et al.* 2010; Ung *et al.* 2021), PRAC счита, че изводът за причинно-следствена връзка между оксикодон и токсична левкоенцефалопатия като симптом на остро предозиране е приложим и за комбинацията с фиксирани дози оксикодонов хидрохлорид/парацетамол.

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за оксикодонов хидрохлорид/парацетамол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) оксикодонов хидрохлорид/парацетамол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh препоръчва промяна в условията на разрешението(ята) за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтрият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.2

Начин на приложение

...

Терапевтични цели и прекратяване на лечението

Преди започване на лечение с {име на продукт}, заедно с пациента трябва да се съгласува стратегия на лечение, включително продължителност на лечението и терапевтични цели, и план за край на лечението, в съответствие с указанията за лечение на болката. По време на лечение трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли прекратяване и да се коригира дозата, ако е необходимо. Когато даден пациент не се нуждае повече от лечение с оксикодон, може да е препоръчително дозата да се понижава постепенно, за да се предотвратят симптомите на отнемане. При липса на достатъчен контрол на болката трябва да се има предвид възможността за възникване на хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

Ако е необходимо дългосрочно или многократно лечение, трябва да се прецени пауза в терапията и пациентите трябва да бъдат внимателно и редовно наблюдавани.

Във всеки случай рязко прекратяване на терапията трябва да се избягва; може да е препоръчително дозата да се понижава постепенно (вж. точка 4.4).

...

- Точка 4.4

Разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

Може да се развият толеранс и физическа и/или физиологична зависимост при многократно употреба на опиоиди, като оксикодон. Известно е, че ятрогенно-пристрастяване възниква след терапевтична употреба на опиоиди.

Многократната употреба на [име на продукт] може да доведе до разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (OUD). **По-високата доза и по-голямата продължителност на лечение с опиоиди може да повиши риска от развитие на OUD.** Злоупотребата или умишлената неправилна употреба на [име на продукт] може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за разстройства, свързани с употреба на вещества (включително разстройство, свързано с употреба на алкохол), при настоящи пушачи или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. голяма депресия, тревожни и личностни разстройства).

Преди започване на лечение с {име на продукт} и по време на лечението, терапевтичните цели и план за прекратяване на лечението трябва да се съгласуват с пациента (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва също да бъде информиран за рисковете и признаците на OUD. Ако тези признаци възникнат, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар.

Пациентите ще изискват наблюдение за признаци на поведение на търсене на лекарството (напр. твърде ранни искания за повторно снабдяване). Това включва преглед на съпътстващите опиоиди

и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). За пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по пристрастяванията.

.....

- Точка 4.4

[...]

Хепатобилиарни нарушения

Оксикодон може да причини дисфункция и спазъм на сфинктера на Oddi, като по този начин повишава интрабилиарното налягане и увеличава риска от симптоми от страна на билиарния тракт и панкреатит. Поради това оксикодон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с панкреатит и заболявания на билиарния тракт.

[...]

- Точка 4.8

Информацията по-долу трябва да се добави към подточка в. „Описание на избрани нежелани реакции“.

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на {име на продукт} може да доведе до лекарствена зависимост, дори при терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозировката и продължителността на лечението с опиоиди (вж. точка 4.4).

- Точка 4.8

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) към **СОК Хепатобилиарни нарушения** в категория „с неизвестна честота“:

Дисфункция на сфинктера на Оди

- Точка 4.9

Признаците и симптомите на предозиране трябва да се добавят както следва:

При предозиране на оксикодон е наблюдавана токсична левкоенцефалопатия.

Листовка

- Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете/използвате [име на продукт]

Толеранс, зависимост и пристрастяване

Това лекарство съдържа оксикодон, който е опиоидно лекарство. Многократната употреба на опиоидни болкоуспокояващи средства може да доведе до по-ниска ефективност на лекарството (привиквате с лекарството, което е известно като толеранс). Многократната употреба на [име на продукт] може да доведе и до зависимост, злоупотреба и **пристрастяване**, което може да доведе до животозастрашаващо предозиране. **Рискът от тези нежелани реакции може да се увеличи при по-висока доза и по-голяма продължителност на употреба.** Ако се притеснявате, че може да развиете зависимост от [име на продукт], важно е да се консултирате с Вашия лекар.

Зависимостта или пристрастяването може да Ви накара да чувствате, че повече не можете да контролирате какво количество лекарство трябва да приемете или колко често трябва да го приемате. Възможно е да чувствате, че трябва да продължите да приемате лекарството си дори когато то не помага за облекчаване на болката Ви.

Рискът от това да станете зависими или пристрастени е различен при всеки отделен човек. За Вас може да има по-голям риск да станете зависими или да се пристрастите към {име на продукт}, ако:

- Вие или някой друг в семейството Ви сте злоупотребявали със или сте били зависими от алкохол, лекарства по лекарско предписание или незаконни наркотични вещества („пристрастяване“).
- сте пушач(ка).
- сте имали проблеми с настроението (депресия, тревожност или личностно разстройство) или сте лекувани от психиатър за други психични заболявания.

Ако забележите някой от следните признаци, докато приемате {име на продукт}, това може да е признак, че сте станали зависими или пристрастени.

- **Имате нужда да приемате лекарството по-дълго от препоръчаното от Вашия лекар**
- **Имате нужда да приемате повече от препоръчаната доза**
- **Използвате лекарството по причини, различни от предписаните, като например „да останете спокойни“ или „да Ви помогне да заспите“**
- **Правили сте многократни неуспешни опити да спрете или да контролирате употребата на лекарството**
- **Когато спрете да приемате лекарството се чувствате зле и се чувствате по-добре щом вземете лекарството отново („ефекти на отнемане“)**

Ако забележите някой от тези признаци, разговаряйте с Вашия лекар, за да обсъдите най-добрата терапевтична пътека за Вас, включително кога е подходящо да спрете приема и как да го спрете безопасно (вж. точка 3 „Ако сте спрели приема на“ {име на продукт}).

- Точка 2

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете <продукт>, ако:

- **имате възпаление на панкреаса (което може да причини силна болка в корема и гърба), проблеми с жлъчния мехур или жлъчния канал;**
- **имате коликообразна коремна болка или дискомфорт;**

[...]

Свържете се с Вашия лекар, ако получите силна болка в горната част на корема, с възможно разпространение към гърба, гадене, повръщане или повишена температура, тъй като е възможно това да са симптоми, свързани с възпаление на панкреаса (панкреатит) и жлъчните пътища.

[...]

- Точка 3. Как да приемате [име на продукт]

<Винаги <приемайте> <използвайте> това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар <или> <фармацевт>. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт>.

Преди да започнете лечение и редовно по време на лечението Вашият лекар ще обсъжда с Вас какво може да очаквате от употребата на {име на продукт}, кога и колко дълго трябва да го приемате, кога да се свързвате с Вашия лекар и кога трябва да спрете приема (вижте също „Ако сте спрели приема на {име на продукт}“).

- Точка 3. Как да приемате [име на продукт]

...

Ако сте приели повече от необходимата доза [име на продукт] или ако някой инцидентно погълне Вашите капсули

...

Предозиране може да доведе до:

...

– Мозъчно увреждане (известно като токсична левкоенцефалопатия)

- Точка 4

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в категория „с неизвестна честота“:

Проблем, засягащ клапа в червата, който може да причини силна болка в горната част на корема (дисфункция на сфинктера на Оди)

- Точка 5. Как да съхранявате [име на продукт]

Да се съхранява на място, недостъпно за деца. **Съхранявайте това лекарство на заключено, безопасно и сигурно място на съхранение, където други хора не могат да имат достъп до него. То може да причини сериозна вреда и да бъде фатално за хора, на които не е било предписано.**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	февруари, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	07 април 2024 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	06 юни 2024 г.