

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) oxykodonu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Četnost hlášení případů související se zneužíváním v EHP zůstává relativně vysoká. Ke zlepšení povědomí o rizicích poruch z užívání opioidů (OUD) a jejich rozpoznávání se považují za potřebné další opatření k minimalizaci rizik (RMM).

Co se týče doporučení pro předepisující lékaře (SmPC, body 4.2, 4.4), existuje v lékařské praxi konsensus o potřebě stanovení cílů léčby a plánu ukončení léčby, a rovněž o potřebě poučení pacientů o rizicích a známkách OUD před léčbou a během ní (Hauser a kol. 2021, Dowell a kol. 2016). Během léčby opioidy je nutné pravidelné přehodnocování s ohledem na možné změny poměru přínosu a rizika v průběhu času na úrovni pacienta. Aby se u pacienta a pečovateli dále vytvářelo toto povědomí, byla aktualizována příbalová informace s přidáním projevů OUD na základě kritérií DSM-5 pro poruchy u zneužívání návykové látky.

Dvě velké observační studie z USA (Edlund a kol. 2014) a z UK (Bedson a kol. 2019) dále ukázaly, že vyšší dávkování a delší trvání léčby opioidy byly spojeny se zvýšeným rizikem vzniku OUD. Závěry studií se považují za robustní; po adjustaci jsou hlášené poměry pravděpodobností (odds ratio, OR) a poměry rizik (hazard ratio, HR) pro riziko vývoje případů OUD dostatečně vysoké, s 95% intervalem spolehlivosti (CI) mnohem vyšším než 1.

Co se týče výskytu toxické leukoencefalopatie, vzhledem k dostupným údajům z literatury včetně 7 případů u dospělých s těsnou časovou souvislostí s předávkováním oxykodonem a/nebo s pozitivní dechallenge (Jones a kol. 2020; Middelbrooks a kol. 2016; Holyoak 2014; Koya a kol. 2014; Morales a kol. 2010; Ung a kol. 2021), zastává výbor PRAC názor, že kauzální vztah mezi oxykodonem a toxickou leukoencefalopatií jako projevem akutního předávkování je přinejmenším možný. Výbor PRAC uzavřel, že informace o přípravcích pro přípravky obsahující oxykodon mají být příslušným způsobem upraveny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se oxykodonu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících oxykodon zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem oxykodonu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)>

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2

~~V pravidelných intervalech má být zhodnocena potřeba další léčby.~~

Způsob podání

...

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem {název přípravku} má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby včetně délky léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Když pacient již léčbu oxykodonem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby:

Oxykodon se nemá podávat déle, než je nezbytné. Pokud je vzhledem k typu a závažnosti onemocnění potřebná dlouhodobá léčba, je nutné pečlivé a pravidelné monitorování ke stanovení, zda a do jaké míry se má v léčbě pokračovat.

Ukončení léčby:

~~Když pacient již léčbu oxykodonem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení.~~

...

- Bod 4.4

~~Lékař musí být v častém kontaktu s pacientem, aby mohla být prováděna úprava dávky. Důrazně se doporučuje, aby lékař stanovil výsledky léčby v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti. Lékař a pacient se pak mohou dohodnout, že léčbu ukončí, pokud nebudou tyto cíle splněny.~~

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je oxykodon, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Je známo, že se po terapeutickém použití opioidů vyskytuje iatrogenní závislost.

Opakované používání přípravku [název přípravku] může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávkování a delší léčba opioidy mohou zvýšit riziko vývoje OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné použití přípravku [název přípravku] může vést k předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem {název přípravku} i během ní je třeba s pacientem dohodnout cíle léčby a plán jejího ukončení (viz bod 4.2). Před léčbou i během ní má být pacient také informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, musí být pacienti poučeni, aby kontaktovali svého lékaře.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

- Bod 4.8

Je nutné přidat do pododdílu c následující informaci. Popis vybraných nežádoucích účinků

Závislost

Opakované používání přípravku [název přípravku], a to i v terapeutických dávkách, může vést k závislosti. Riziko závislosti se u jednotlivých pacientů může lišit podle rizikových faktorů, dávkování a délky léčby opioidy (viz bod 4.4).

- Bod 4.9

Mají být přidány známky a příznaky předávkování:

Při předávkování oxykodonem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Příbalová informace

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Upozornění a opatření

Tolerance a závislost

Tento léčivý přípravek obsahuje oxykodon, což je opioid. Opakované užívání opioidů k léčbě bolesti může vést k tomu, že přípravek bude méně účinný (zvyknete si na něj, což je známé jako tolerance). Opakované používání přípravku [název přípravku] může také vést k zneužívání a závislosti, což může mít za následek život ohrožující předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvyšovat při vyšším dávkování a delší době užívání. Pokud se obáváte, že se můžete stát závislým(ou) na přípravku [název přípravku], je důležité, abyste se poradil(a) se svým lékařem.

Závislost může způsobit, že budete cítit, že už nemáte kontrolu nad tím, kolik přípravku potřebujete nebo jak často jej máte užívat. Možná budete mít pocit, že potřebujete dále přípravek užívat, i když již nepomáhá ke zmírnění bolesti.

Riziko vzniku závislosti je u jednotlivých osob různé. Můžete mít vyšší riziko vzniku závislosti na přípravku [název přípravku], pokud:

- jste Vy nebo kdokoli z Vaší rodiny někdy zneužíval nebo byl závislý na alkoholu, přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo na nelegálních drogách („závislost“),
- jste kuřák (kuřačka),
- jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti), nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.

Pokud si během užívání přípravku [název přípravku] všimnete některého z následujících příznaků, mohla by to být známka toho, že jste se stal(a) závislým(ou).

- **Potřebujete užívat léčivý přípravek déle, než Vám doporučil lékař.**
- **Potřebujete užívat vyšší než doporučenou dávku.**
- **Užíváte přípravek z jiných důvodů, než pro které Vám byl předepsán, například abyste se uklidnil(a), nebo abyste usnul(a).**
- **Učinil(a) jste opakované neúspěšné pokusy přípravek vysadit nebo kontrolovat jeho užívání.**
- **Když přestanete přípravek užívat, necítíte se dobře, a jakmile jej začnete znovu užívat, cítíte se lépe („příznaky z vysazení“).**

Pokud si všimnete některé z těchto známek, poraďte se se svým lékařem, jak nejlépe v léčbě pokračovat, včetně toho, kdy je vhodné léčbu ukončit a jak ji ukončit bezpečně (viz odstavec v bodě 3 Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek [název přípravku]).

- Bod 3. Jak se přípravek [název přípravku] užívá

<Vždy <užívejte> <používejte> tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře <nebo lékárníka>. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým <lékařem> <nebo> <lékárníkem>.

Než zahájíte léčbu a pravidelně v průběhu léčby s Vámi lékař probere, co můžete od užívání přípravku {název přípravku} očekávat, kdy a jak dlouho jej potřebujete užívat, kdy máte kontaktovat svého lékaře a kdy budete muset léčbu ukončit (viz také Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek {název přípravku}).

- Bod 3. Jak se přípravek [název přípravku] užívá

...

Jestliže jste užil(a) více přípravku [název přípravku], než jste měl(a), nebo jestliže někdo náhodně spolkl Vaše tobolky.

...

Předávkování může mít za následek:

...

– poruchu mozku (známou jako toxická leukoencefalopatie)

...

- Příbalová informace bod 5. Jak přípravek [název přípravku] uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí. **Uchovávejte tento přípravek v uzamčeném bezpečném úložném prostoru, kde k němu nemají přístup jiné osoby. Pokud jim nebyl předepsán, může způsobit závažné poškození a vest i k úmrtí.**

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	4. ledna 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	23. února 2023