

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za oksikodon, znanstveni zaključci su sljedeći:

Stopa prijavljivanja slučajeva povezanih sa zluporabom lijeka unutar EGP-a i dalje je relativno visoka. Smatra se da su potrebne dodatne mjere za minimizaciju rizika kako bi se pojačala svijest i prepoznavanje rizika od poremećaja povezanog s primjenom opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD).

S obzirom na preporuke propisivačima (Sažetak opisa svojstava lijeka, dijelovi 4.2 i 4.4), u medicinskoj praksi postoji konsenzus o potrebi određivanja ciljeva liječenja i plana prestanka primjene kao i educiranja bolesnika o rizicima i znakovima poremećaja povezanog s primjenom opioida prije i tijekom liječenja (Hauser i sur. 2021., Dowell i sur. 2016.). Tijekom liječenja opioidima potrebno je redovito procjenjivati svakog pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir promjene omjera rizika i koristi tijekom vremena. Kako bi se dodatno pojačala svijest o navedenom među bolesnicima i njegovateljima, uputa o lijeku ažurirana je dodavanjem znakova poremećaja povezanog s primjenom opioida na temelju kriterija za poremećaje povezane s uzimanjem psihoaktivnih tvari Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje, DSM-5.

Nadalje, dva velika opservacijska ispitivanja provedena u SAD-u (Edlund i sur. 2014.) i Ujedinjenom Kraljevstvu (Bedson i sur. 2019.) pokazala su da viša doza i dulje trajanje liječenja opioidima povećava rizik od razvoja poremećaja povezanog s primjenom opioida. Zaključci ispitivanja se smatraju robusnima; nakon prilagodbe doze, zabilježeni omjeri izgleda (engl. *odds ratio*, OR) i omjeri hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za rizik od razvoja posljedičnog poremećaja povezanog s primjenom opioida dovoljno su visoki, s 95 %-tnim intervalom pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) daleko iznad 1.

Vežano za signal toksične leukoencefalopatije, a s obzirom na dostupne podataka iz literature, uključujući 7 slučajeva kod odraslih osoba zabilježenih u literaturi, za koje je ustanovljena bliska vremenska povezanost nakon predoziranja oksikodonom i/ili povlačenje nuspojave nakon prekida primjene lijeka (engl. *positive dechallenge*) (Jones i sur. 2020.; Middelbrooks i sur. 2016.; Holyoak 2014.; Koya i sur. 2014.; Morales i sur. 2010.; Ung i sur. 2021.), PRAC smatra da postoji barem razumna mogućnost uzročno-posljedične povezanosti oksikodona s toksičnom leukoencefalopatijom kao simptomom akutnog predoziranja. PRAC zaključuje da je u skladu s tim potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže oksikodon.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za oksikodon, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) oksikodon nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže oksikodon trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

## Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.2

~~Potrebu za nastavkom liječenja treba procjenjivati u redovitim vremenskim razmacima.~~

Način primjene

...

Ciljevi liječenja i prestanak primjene

**Prije početka liječenja lijekom {naziv lijeka}, potrebno je u suradnji s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja, kao i plan prestanka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt liječnika s bolesnikom kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prestanak liječenja i, ako je potrebno, prilagodila doza. Kada bolesniku više nije potrebna terapija oksikodonom, preporučuje se postupno smanjivati dozu radi sprječavanja simptoma ustezanja. Ako kontrola bola nije odgovarajuća, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).**

Trajanje liječenja:

~~Oksikodon se ne smije uzimati dulje no što je nužno. Ako je zbog prirode i težine bolesti neophodno dugotrajno liječenje boli, nužan je pažljiv i redovit nadzor kako bi se utvrdilo je li i u kojem opsegu potrebno daljnje liječenje.~~

Prekid liječenja:

~~Kada bolesniku daljnje liječenje oksikodonom nije potrebno, uputno je postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja.~~

...

- Dio 4.4

~~Liječnik i bolesnik moraju biti u čestom kontaktu kako bi se mogle provoditi prilagodbe doze. Izrazito se preporučuje da liječnik definira ishode liječenja u skladu sa smjernicama za liječenje bola. Ako ti ciljevi nisu ispunjeni, liječnik i bolesnik mogu se dogovoriti o prestanku liječenja.~~

Poremećaj povezan s primjenom opioida (zlouporaba i ovisnost)

~~Ponavljana primjena opioida kao što je oksikodon može dovesti do razvoja tolerancije i fizičke i/ili psihičke ovisnosti. Nakon terapijske primjene opioida može se pojaviti jatrogena ovisnost.~~

~~Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do poremećaja povezanog s primjenom opioida (engl. Opioid Use Disorder, OUD). **Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a.** Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba lijeka [naziv lijeka] može za posljedicu imati predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja poremećaja povezanog s primjenom opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih s uzimanjem psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), u trenutnih pušača duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).~~

**Prije početka liječenja lijekom {naziv lijeka} i tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan prestanka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika treba upoznati s rizicima i znakovima poremećaja povezanog s primjenom opioida. Ako se ti znakovi pojave, bolesnicima treba savjetovati da se obrate svom liječniku.**

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

- Dio 4.8

U odjeljak c. Opis odabranih nuspojava treba dodati sljedeće informacije:

#### **Ovisnost o lijeku**

**Ponavljana primjena {naziv lijeka} može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o čimbenicima rizika u svakog pojedinog bolesnika, dozi koja se primjenjuje i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).**

- Dio 4.9

Znakove i simptome predoziranja treba dodati kako slijedi:

**Pri predoziranju oksikodonom opažena je toksična leukoencefalopatija.**

#### **Uputa o lijeku**

- Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati/primjenjivati [naziv lijeka]

Upozorenja i mjere opreza

#### **Podnošljivost i ovisnost**

**Ovaj lijek sadrži oksikodon, koji je opioidni lijek. Ponavljana primjena opioidnih lijekova protiv bolova može za posljedicu imati manju učinkovitost lijeka (naviknete se na lijek, što je poznato kao tolerancija).** Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do ovisnosti i zlorabe što može rezultirati predoziranjem opasnim za život. **Rizik od ovih nuspojava može se povećati uz višu dozu i dulje trajanje primjene.** **Ako ste zabrinuti da biste mogli postati ovisni o lijeku [naziv lijeka], važno je da se posavjetujete sa svojim liječnikom.**

**Zbog ovisnosti možete osjećati da više ne možete kontrolirati koliko lijeka morate uzeti ili koliko često ga morate uzimati. Možete osjećati potrebu da nastavite uzimati lijek čak i ako Vam ne pomaže ublažiti bolove.**

**Rizik za razvoj ovisnosti razlikuje se od osobe do osobe. Za Vas je rizik da postanete ovisni o {naziv lijeka} možda veći:**

- ako ste Vi ili netko u Vašoj obitelji ikada prije zlorabljivali ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili nezakonitim drogama („ovisnost”)
- ako ste pušač
- ako ste ikada imali problema s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili ste se liječili kod psihijatra zbog neke druge mentalne bolesti

**Ako tijekom razdoblja uzimanja/primjene {naziv lijeka} primijetite neki od znakova navedenih u nastavku, to bi mogao biti znak da ste postali ovisni:**

- **morate uzimati lijek dulje nego što Vam je savjetovao liječnik**
- **morate uzeti više od preporučene doze**
- **razlozi zbog kojih uzimate lijek nisu oni zbog kojih Vam je lijek propisan, nego, primjerice, „da ostanete smireni” ili „da pomogne sa spavanjem”**

– više puta ste bezuspješno pokušavali prestati ili kontrolirati uzimanje lijeka  
– kada prestanete uzimati lijek ne osjećate se dobro, a kada ponovno uzmete lijek, osjećate se bolje (simptomi ustezanja).

Ako opazite neki od navedenih znakova, obratite se Vašem liječniku i posavjetujte se koji bi način liječenja za Vas bio najbolji, uključujući i to kada je prikladno da prestanete uzimati lijek i kako ga prestati uzimati na siguran način (pogledajte dio 3. Ako prestanete uzimati {naziv lijeka}).

- Dio 3. Kako uzimati [naziv lijeka]  
<Uvijek <uzmite> <primijenite> ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik <ili ljekarnik>. Provjerite s <liječnikom> <ili> <ljekarnikom> ako niste sigurni.>

Prije nego što započnete liječenje i redovito tijekom liječenja, Vaš liječnik će razmotriti s Vama što možete očekivati od primjene lijeka {naziv lijeka}, kada i koliko dugo morate primjenjivati lijek, kada se obratiti svojem liječniku i kada morate prestati s primjenom (pogledajte dio Ako prestanete uzimati {naziv lijeka}).

- Dio 3. Kako uzimati [naziv lijeka]  
...  
Ako uzmete više lijeka [naziv lijeka] nego što ste trebali ili ako netko slučajno proguta Vaše kapsule  
...  
Predoziranje može dovesti do:  
...  
– poremećaja mozga (poznatog kao toksična leukoencefalopatija)  
...

- Dio 5. Kako čuvati [naziv lijeka]

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece. Čuvajte ga u sigurnom zaključanom prostoru za pohranu koji će onemogućiti pristup drugih osoba. Lijek može ozbiljno naškoditi i biti smrtonosan za ljude kojima nije propisan.

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenom 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	4. siječnja 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	23. veljače 2023.