

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 oksikodonklorid/paracetamol, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne informacije o lijekovima iz iste terapijske skupine, uključujući oksikodon, te na temelju snažne mehanističke vjerojatnosti koja je općenito dovela do ažuriranja informacija o lijeku za druge opioide, PRAC smatra da su zaključci doneseni za oksikodon primjenjivi i na fiksnu kombinaciju oksikodonklorid/paracetamol; informacije o lijeku potrebno je izmijeniti na način da se ažurira dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka dodavanjem upozorenja o poremećajima jetre i žuči, uključujući disfunkciju Oddijevog sfinktera, te dio 4.8 dodavanjem nuspojave disfunkcija Oddijevog sfinktera uz učestalost „nepoznato“. U skladu s tim ažurira se i uputa o lijeku.

S obzirom na znanstveni konsenzus u medicinskoj praksi o potrebi utvrđivanja ciljeva liječenja i plana završetka liječenja te edukacije bolesnika o riziku i znakovima poremećaja uporabe opioida (engl. *Opioid Use Disorder*, OUD) prije i tijekom liječenja (Hauser i sur. 2021, Dowell i sur. 2016), potrebna je redovita ponovna procjena tijekom liječenja opioidima s obzirom na potencijalne promjene u ravnoteži omjera korist/rizik tijekom vremena na razini bolesnika. Radi dodatnog podizanja svijesti među bolesnicima i njegovateljima, uputa o lijeku ažurirana je dodavanjem znakova OUD-a na temelju kriterija za poremećaje uporabe psihoaktivnih tvari iz 5. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed., DSM-5).

Nadalje, dvije velike opservacijske studije iz SAD-a (Edlund et al. 2014) te iz UK (Bedson i sur. 2019) pokazale su da su veća doza i duže trajanje liječenja opioidima povezani s povećanim rizikom od nastanka OUD-a. PRAC smatra da su ovi dokazi za opioide općenito također relevantni i za fiksnu kombinaciju oksikodonklorid/paracetamol.

U pogledu toksične leukoencefalopatije, s obzirom na podatke dostupne iz literature koji uključuju 7 slučajeva u odraslih, s bliskom vremenskom povezanošću, zabilježenih nakon predoziranja oksikonom i/ili s pozitivnim *de-challenge* (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 je zaključak o uzročnoj povezanosti između oksikodona i toksične leukoencefalopatije kao simptoma akutnog predoziranja također relevantan za fiksnu kombinaciju oksikodonklorid/paracetamol.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.2

Način primjene

...

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom {naziv lijeka}, potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kada bolesniku više nije potrebna terapija oksikodonom, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

~~Ako je neophodno dugotrajno ili ponovljeno liječenje, potrebno je razmotriti pauzu u terapiji, a bolesnike je potrebno pažljivo i redovito pratiti.~~

~~U svakom slučaju potrebno je izbjegavati nagli prekid terapije; može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu (vidjeti dio 4.4).~~

...

- Dio 4.4

Poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Nakon ponavljane primjene opioida kao što je oksikodon, mogu se razviti tolerancija i fizička i/ili psihička ovisnost. Poznato je da se javlja jatrogena ovisnost nakon terapijske primjene opioida.

Ponavljana primjena [naziv lijeka] može dovesti do poremećaja uporabe opioida (engl. *Opioid Use Disorder*, OUD). **Viša doza i duže trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik od nastanka OUD-a.** Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka [naziv lijeka] može rezultirati predoziranjem i/ili smrću. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika koji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (roditelji ili braća i sestre) imaju poremećaj uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika koji u osobnoj anamnezi imaju druge mentalne poremećaje (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije započinjanja liječenja lijekom {naziv lijeka} i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike je potrebno savjetovati da se jave svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi uočavanja znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. prerani zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno primjenjivanih opioida i psihoaktivnih lijekova (poput benzodiazepina). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

.....

- Dio 4.4

[...]

Poremećaji jetre i žuči

Oksikodon može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijevoq sfinktera, čime se povećava intrabilijarni tlak i povećava rizik od simptoma bilijarnog trakta i pankreatitisa. Stoga se oksikodon mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s pankreatitisom i bolestima bilijarnog trakta.

[...]

- Dio 4.8

Sljedeće informacije je potrebno dodati u odlomak c. Opis odabranih nuspojava

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 varirati ovisno o bolesnikovim individualnim faktorima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

- Dio 4.8

Sljedeću(e) nuspojavu(e) je potrebno dodati unutar **klasifikacije organskih sustava pod Poremećaji jetre i žuči**, uz učestalost **nepoznato**:

disfunkcija Oddijevoq sfinktera

- Dio 4.9

Znakove i simptome predoziranja potrebno je dodati kako slijedi:

Kod predoziranja oksikodonom uočena je toksična leukoencefalopatija.

Uputa o lijeku

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

Upozorenja i mjere opreza

Tolerancija i ovisnost

Ovaj lijek sadrži oksikodon koji je opioidni lijek. Ponavljana primjena opioidnih lijekova protiv bolova može dovesti do toga da lijek postane manje učinkovit (naviknete se na njega, što je poznato kao tolerancija). Ponavljana primjena [naziv lijeka] također može dovesti do **ovisnosti** i zlouporabe, što može rezultirati predoziranjem opasnim po život. **Rizik od ovih nuspojava može se povećati uz veću dozu i duže trajanje primjene.** Ako ste zabrinuti da biste mogli postati ovisni o [naziv lijeka], važno je da se obratite svom liječniku.

Zbog ovisnosti možete imati osjećaj da više nemate kontrolu nad time koliko lijeka trebate uzeti ili koliko često ga trebate uzimati. Možda ćete osjećati da trebate nastaviti s uzimanjem lijeka, čak i kada Vam ne pomaže u ublažavanju boli.

Rizik od razvoja ovisnosti varira od osobe do osobe. Možete imati veći rizik od razvoja ovisnosti o {naziv lijeka}:

- ako ste Vi ili bilo tko iz Vaše obitelji ikada zloupotrebili ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili ilegalnim drogama („ovisnost“);
- ako pušite;
- ako ste ikada imali probleme s raspoloženjem (depresija, anksioznost ili poremećaj osobnosti) ili Vas je liječio psihijatar zbog drugih mentalnih bolesti.

Ako tijekom uzimanja {naziv lijeka} primijetite bilo koji od sljedećih znakova, to bi mogao biti znak da ste postali ovisni.

- Imate potrebu uzimati lijek duže od onog što Vam je savjetovao liječnik.

- Imate potrebu uzimati više od preporučene doze.

- Primjenjujete lijek iz razloga zbog kojih Vam nije propisan, na primjer, „da ostanete smireni“ ili „da možete lakše zaspati“.

- Imali ste nekoliko ponovljenih, neuspješnih pokušaja da prestanete ili kontrolirate primjenu lijeka.

- Kada prestanete uzimati lijek, osjećate se loše, a osjećate se bolje nakon ponovnog uzimanja lijeka („učinci ustezanja“).

Ako primijetite bilo koji od ovih znakova, razgovarajte sa svojim liječnikom kako biste raspravili koji je najbolji način liječenja za Vas, uključujući kada je prikladno prestati i kako prestati uzimati lijek na siguran način (pogledajte dio 3, Ako prestanete uzimati {naziv lijeka}).

- Dio 2

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete <lijek>:

• ako imate upalu gušterače (što može uzrokovati jaku bol u trbuhu i leđima), probleme sa žučnim mjehurom ili žučovodom;

• imate grčevite bolove u trbuhu ili nelagodnu;

[...]

Obratite se svom liječniku ako osjetite jaku bol u gornjem dijelu trbuha koja se može širiti u leđa, mučninu, povraćanje ili vrućicu jer to mogu biti simptomi povezani s upalom gušterače (pankreatitis) i žučnog sustava.

[...]

- 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 početka liječenja i redovito tijekom liječenja, liječnik će s Vama razgovarati o tome što možete očekivati od primjene {naziv lijeka}, kada i koliko dugo ga trebate uzimati, kada se javiti svom liječniku i kada trebate prestati uzimati lijek (pogledajte također dio Ako prestanete uzimati {naziv lijeka}).

- Dio 3. Kako uzimati [naziv lijeka]

...

Ako uzmete više [naziv lijeka] nego što ste trebali ili ako netko slučajno proguta Vaše kapsule

...

Predoziranje može dovesti do:

...

– poremećaja mozga (poznatog kao toksična leukoencefalopatija)

- Dio 4

Sljedeću(e) nuspojavu(e) je potrebno dodati uz učestalost **nepoznato:**

Problem koji zahvaća zalistak u tankom crijevu, a koji može uzrokovati jaku bol u gornjem dijelu trbuha (disfunkcija Oddijevog sfinktera)

- Dio 5. Kako čuvati [naziv lijeka]

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece. **Čuvajte ovaj lijek na sigurnom i zaštićenom mjestu, gdje mu druge osobe ne mogu pristupiti. Ako ga primjene osobe kojima nije propisan, ovaj im lijek može ozbiljno naškoditi ili čak uzrokovati smrt.**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u veljači 2024.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	7. travnja 2024.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	6. lipnja 2024.