

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az oxikodonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az abúzással kapcsolatos esetekről szóló jelentések aránya az EGT-n belül továbbra is viszonylag magas. További kockázatkezelési intézkedések szükségesek az opioidalkalmazási zavar (OUD) kockázatának fokozott tudatosítása és felismerésének javítása érdekében.

A gyógyszert felíró orvosoknak szóló ajánlásokat (az alkalmazási előírás 4.2 és 4.4 pontjai) illetően a gyakorlatban konszenzus jött létre arról, hogy szükség van a terápiás célok és a kezelés abbahagyási tervének meghatározására, és a beteget is fel kell világosítani a kezelés előtt és alatt is az OUD kockázatáról és jeleiről (Hauser és *mtsai* 2021, Dowell és *mtsai* 2016). Az opioid-kezelés során rendszeres felülvizsgálatra van szükség, figyelembe véve az előny-kockázat egyensúlyának a beteg oldalán kialakuló lehetséges változásait az idő múlásával. A betegek és gondozók tudatosságának további növelése érdekében a betegtájékoztató frissítésre került az OUD jeleivel a szerhasználati zavarokra vonatkozó DSM-5-kritériumok alapján.

Ezen kívül az Egyesült Államokban (Edlund és *mtsai* 2014) és az Egyesült Királyságban (Bedson és *mtsai* 2019) két nagy megfigyeléses vizsgálat kimutatta, hogy a nagyobb dózisú és hosszabb opioid-kezelés az OUD kialakulásának fokozott kockázatával jár együtt. A vizsgálat eredményei megalapozottnak tekinthetők; a kiigazítást követően a jelentett esélyhányadosok (OR) és relatív házárdo (HR) az OUD-esetek kialakulásának kockázatára vonatkozóan kellően magasak, 95%-os konfidenciaintervallum (CI) mellett messze meghaladják az 1-es értéket.

A toxicus leukoencephalopathia szignáljával kapcsolatban, tekintettel a rendelkezésre álló szakirodalmi adatokra, beleértve 7 felnőttkori szakirodalmi esetet, amelyek szoros időbeli összefüggést mutattak az oxikodon túladagolásával és/vagy pozitív de-challenge állt fenn (Jones és *mtsai* 2020; Middelbrooks és *mtsai* 2016; Holyoak 2014; Koya és *mtsai* 2014; Morales és *mtsai* 2010; Ung és *mtsai* 2021), a PRAC úgy ítéli meg, hogy az oxikodon alkalmazása és a toxicus leukoencephalopathia akut túladagolási tünetként történő kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az oxikodont tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az oxikodonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az oxikodon hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, oxikodont tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

- 4.2 pont

~~A kezelés folytatásának szükségességét rendszeres időközönként fel kell mérni.~~

Az alkalmazás módja

...

Terápiás célok és a kezelés abbahagyása

A(z) {terméknév}-kezelés megkezdése előtt a beteggel közösen meg kell állapodni a kezelési stratégiában, amely magában foglalja a kezelés időtartamát és céljait, valamint a kezelés leállítási tervét, összhangban a fájdalom kezelésére vonatkozó irányelvekkel. A kezelés során gyakori konzultációra van szükség az orvos és a beteg között, hogy felmérjék a kezelés folytatásának szükségességét, mérlegeljék a kezelés abbahagyását és szükség esetén módosítsák a dózist. Amikor a betegnek már nincs szüksége oxikodon-kezelésre, ajánlott a dózis fokozatos csökkentése az elvonási tünetek megelőzése érdekében. Ha nincs megfelelő fájdalomkontroll, számolni kell a hyperalgesia, a tolerancia és alapbetegség progressziójának lehetőségével (lásd 4.4 pont).

A kezelés időtartama

~~Az oxikodont nem szabad a szükségesnél tovább alkalmazni. Ha a betegség típusa és súlyossága miatt hosszú távú kezelés szükséges, gondos és rendszeres monitorozás szükséges annak megállapítására, hogy a kezelést folytatni kell-e, és ha igen, milyen hosszán.~~

A kezelés abbahagyása

~~Ha a betegnek már nincs szüksége oxikodon-kezelésre, tanácsos lehet az adag fokozatos csökkentése az elvonási tünetek megelőzése érdekében.~~

...

- 4.4 pont

~~Az orvos és a beteg között gyakori kapcsolatotnak kell lennie, hogy amennyiben szükséges, a dózist módosítani lehessen. Erősen ajánlott, hogy az orvos a várt terápiás eredményeket a fájdalomkezelésre vonatkozó irányelvekkel összhangban határozza meg. Az orvos és a beteg ezután megállapodhatnak abban, hogy abbahagyják a kezelést, ha ezek a célok nem teljesülnek.~~

Opioidalkalmazási zavar (abúzus és függőség)

Opioidok, például oxikodon ismételt alkalmazása esetén tolerancia, valamint fizikai és/vagy pszichés függőség alakulhat ki. ~~Ismeretes, hogy az opioidok terápiás alkalmazását követően iatrogén addikció léphet fel.~~

A(z) {terméknév} ismételt alkalmazása opioidalkalmazási zavarhoz (Opioid Use Disorder, OUD) vezethet. Nagyobb dózis és az opioid-kezelés hosszabb időtartama növelheti az OUD kialakulásának kockázatát. A(z) {terméknév}-abúzus vagy helytelen használat túladagolást és/vagy halált okozhat. Az OUD kialakulásának kockázata fokozott azoknál a betegeknél, akiknek személyes vagy családi (szülők vagy testvérek) anamnézisében szerhasználati zavar szerepel (beleértve az alkoholizmust is), az aktuálisan dohányzóknál vagy azon betegeknél, akiknek személyes anamnézisében más mentális betegségek (pl. major depresszió, szorongás és személyiségzavarok) szerepelnek.

A(z) {terméknév}-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során a beteggel meg kell állapodni a kezelési célokban és a kezelés leállítási tervében (lásd 4.2 pont). A kezelés előtt és alatt a beteget tájékoztatni kell az OUD kockázatairól és jeleiről is. Ha ezek a jelek előfordulnak, a betegnek azt kell tanácsolni, hogy forduljon kezelőorvosához.

A betegeknél ellenőrizni kell a kábítószer-kereső magatartás jeleit (pl. túl gyakori receptfelírási kérések). Ez magában foglalja az egyidejűleg alkalmazott opioidok és pszichoaktív szerek (például benzodiazepinek) ellenőrzését. Az OUD jeleit és tüneteit mutató betegek esetében mérlegelni kell az addiktológiai konzultációt.

- 4.8 pont

A következő információval kell kiegészíteni a C alpont „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” részét

Szerfüggőség

A(z) {terméknév} ismétlődő alkalmazása függőséget okozhat, még terápiás dózisban is. A szerfüggőség kockázata a beteg egyéni kockázati tényezőitől, a dózistól és az opioid-kezelés időtartamától függően változhat (lásd 4.4 pont).

- 4.9 pont

A túladagolás jeleit és tüneteit a következőképpen kell kiegészíteni:

Az oxikodon túladagolása esetén toxicus leukoencephalopathiáról számoltak be.

Betegtájékoztató

- 2. pont. Tudnivalók a(z) {terméknév} szedése/alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Hozzászokás, függőség és addikció

Ez a gyógyszer oxikodont tartalmaz, amely egy opioid gyógyszer. Az opioid fájdalomcsillapítók ismétlődő alkalmazása a gyógyszer hatásosságának csökkenését okozhatja (hozzászokás, más szóval tolerancia). A(z) {terméknév} ismétlődő alkalmazása függőség kialakulásához, visszaéléshez és addikcióhoz vezethet, aminek életveszélyes túladagolás lehet a következménye. Ezen mellékhatások kockázata fokozódhat mind a nagyobb adagok, mind a hosszabb időtartamú alkalmazás esetén. Ha attól tart, hogy függővé válhat a [terméknév] től, fontos, hogy beszélje meg orvosával.

A függőség vagy addikció azt az érzést keltheti, hogy már nem tudja szabályozni, mennyi gyógyszert kell bevennie, vagy milyen gyakran kell azt bevennie. Előfordulhat, hogy úgy érezheti, hogy folytatnia kell a gyógyszer szedését, még akkor is, ha az nem már segít enyhíteni fájdalmát.

A függőség vagy addikció kialakulásának kockázata egyénenként változó. Nagyobb a kockázata annak, hogy függőség vagy addikció alakul ki a(z) {terméknév}-hez, ha:

- Ön vagy bármely családtagja valaha is függött az alkoholtól, vényköteles gyógyszerektől vagy tiltott kábítószerektől („addikció”), vagy visszaélt ezekkel.
- Dohányzik.
- Valaha is voltak hangulati problémái (depresszió, szorongás vagy személyiségzavar), vagy pszichiáter kezelte más mentális betegségek miatt.

Ha a következő jelek bármelyikét észleli a(z) {terméknév} szedése közben, ez annak a jele lehet, hogy függőség vagy addikció alakult ki:

- **A gyógyszert az orvos által javasoltnál hosszabb ideig kell szednie**
- **Az ajánlott adagnál többet kell bevennie**
- **A gyógyszert az előírtól eltérő okból használja, például „nyugalom megőrzése” vagy „az elalvás segítése” érdekében**
- **Ön ismételten, sikertelenül próbálta abbahagyni vagy szabályozni a gyógyszer szedését**
- **Amikor abbahagyja a gyógyszer szedését, rosszul érzi magát; és jobban érzi magát a gyógyszer ismételt szedése után („megvonási tünetek”)**

Ha ezen jelek bármelyikét észleli, forduljon kezelőorvosához, hogy megtalálják az Ön számára legmegfelelőbb kezelési módot, beleértve azt is, hogy mikor érdemes a gyógyszer szedését abbahagyni, és hogyan lehet biztonságosan abbahagyni (lásd 3. pont: Ha abbahagyja a(z) {terméknév} szedését).

- 3. pont. Hogyan kell szedni a(z) {terméknév}-(e)t?
<A gyógyszert mindig a kezelőorvosa <vagy gyógyszerésze> által elmondottaknak megfelelően <szedje> <alkalmazza>. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg <kezelőorvosát><vagy><gyógyszerészét>.

Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen megbeszéli Önnel, hogy mit várhat a(z) {terméknév} alkalmazásától, mikor és mennyi ideig kell szednie, mikor kell orvoshoz fordulni, és mikor kell abbahagynia a kezelést (lásd még „Ha abbahagyja a(z) {terméknév} szedését”).

- 3. pont. Hogyan kell szedni a(z) {terméknév}-(e)t?
...
Ha az előírtnál több [terméknév]-(e)t vett be, vagy ha valaki véletlenül lenyeli a kapszuláját
...
A túlادagolás a következőket okozhatja:
...
– Agyi rendellenesség (úgynevezett toxikus leukoencefalopátia)
...

- Betegtájékoztató 5. pont. Hogyan kell a(z) {terméknév}-(e)t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó! **Ezt a gyógyszert zárt, biztonságos helyen kell tárolni, ahol mások nem férhetnek hozzá. Súlyos, akár halálos kimenetelű következménye lehet annak, ha valaki más szedi be, mint akinek felírták.**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2022. november CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023. január 4.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2023. február 23.