

## **I. melléklet**

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

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) az oxikodon-hidroklorid/paracetamolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Ugyanazon terápiás csoportba tartozó gyógyszerekről (például az oxikodonról) rendelkezésre álló információk fényében, valamint más opioidoknál a kísérőiratok frissítéséhez vezető erős mechanisztikus valószínűség alapján a PRAC véleménye szerint az oxikodon esetében levont következtetések vonatkoznak az oxikodon-hidroklorid/paracetamol fix kombinációjára is. A kísérőiratokat módosítani kell az alkalmazási előírás 4.4 pontjának frissítésével, azaz figyelmeztetés hozzáadásával a Máj- és epebetegségek, köztük az Oddi-sphincter diszfunkciója kapcsán; illetve az alkalmazási előírás 4.8 pontjának frissítésével, mégpedig az „Oddi-sphincter diszfunkciója” mint nem ismert gyakoriságú mellékhatás hozzáadásával. A betegtájékoztatót is ennek megfelelően kell frissíteni.

Tekintettel az orvosi gyakorlat tudományos konszenzusára a kezelési célok és a kezelés leállítási tervének felállításának, valamint az opioidalkalmazási zavar (OUD) jeleivel és tüneteivel kapcsolatos, kezelés előtti és alatti betegedukációnak a szükségességéről (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016), az opioidkezelés alatt rendszeres újraértékelésekre van szükség, figyelembe véve az előny-kockázat arány esetleges időbeli változását az adott beteg esetében. A betegek és gondozóik tudatosságának további növelése érdekében a betegtájékoztatót a DSM-5 szerhasználati zavarokra vonatkozó kritériumai alapján frissítették az OUD jeleire vonatkozó tartalom hozzáadásával.

Ezenkívül két nagy volumenű megfigyeléses vizsgálat az USA-ban (Edlund et al. 2014) és az Egyesült Királyságban (Bedson et al. 2019) feltárta, hogy a nagyobb dózisú és hosszabb ideig tartó opioidkezeléshez az OUD kialakulásának nagyobb kockázata társult. A PRAC megítélése szerint ezek az opioidokra általánosságban vonatkozó bizonyítékok relevánsak az oxikodon-hidroklorid/paracetamol fix kombinációja esetében is.

A toxikus leukoencephalopathiát tekintve, a rendelkezésre álló szakirodalmi adatok alapján – 7 felnőttre vonatkozó szakirodalmi esetet is beleértve, ahol az szoros időbeli kapcsolatban állt az oxikodon-túladagolással és/vagy pozitív dechallenge volt megfigyelhető (Jones et al. 2020; Middelbrooks et al. 2016; Holyoak 2014; Koya et al. 2014; Morales et al. 2010; Ung et al. 2021) – a PRAC megítélése szerint az oxikodon alkalmazása és a toxikus leukoencephalopathia – mint akut túladagolási tünet – kialakulása közötti ok-okozati összefüggésre vonatkozó következtetés az oxikodon-hidroklorid/paracetamol fix kombinációjára nézve is relevanciával bír.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

## **A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

Az oxikodon-hidroklorid/paracetamolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az oxikodon-hidroklorid/paracetamol hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

## **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

Az alkalmazás módja

...

### Terápiás célok és a kezelés abbahagyása

**A(z) {gyógyszer neve}-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).**

Ha hosszú távú vagy ismételt kezelésre van szükség, megfontolandó a terápia szüneteltetése, és a betegeket gondosan és rendszeresen monitorozni kell.

A terápia hirtelen abbahagyása minden esetben kerülendő; helyett célszerű a dózis fokozatos csökkentése (lásd 4.4 pont):

...

- 4.4 pont

### 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) {gyógyszer neve} ismételt alkalmazása opioidalkalmazási zavarhoz (Opioid Use Disorder, OUD) vezethet. **Nagyobb dózis és az opioid-kezelés hosszabb időtartama növelheti az OUD kialakulásának kockázatát.** A(z) {gyógyszer neve}-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) {gyógyszer neve}-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.

.....

- 4.4 pont

[...]

### **Máj- és epebetegségek**

**Az oxikodon az Oddi-sphincter diszfunkcióját és spasmusát okozhatja, ami az intrabiliaris nyomás fokozódásához és az epeúti tünetek, valamint a pancreatitis kockázatának növekedéséhez vezethet. Az oxikodon alkalmazásakor ezért körültekintően kell eljárni a pancreatitisben, illetve az epeúti betegségekben szenvedő betegeknél.**

[...]

- 4.8 pont

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

### **Szerfüggőség**

**A(z) {gyógyszer neve} 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).**

- 4.8 pont

A következő mellékhatást kell feltüntetni a **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek kategóriában Nem ismert** előfordulási gyakorisággal:

### **Az Oddi-sphincter diszfunkciója**

- 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) {gyógyszer neve} 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) {gyógyszer neve} 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 {gyógyszer neve}-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) {gyógyszer neve}-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) {gyógyszer neve} 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) {gyógyszer neve} szedését).**

- 2. pont

A(z) {gyógyszer neve} szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Önnek:

**• hasnyálmirigy-gyulladása van (amely súlyos hasfájást és hátfájdalmat okozhat), illetve problémái vannak az epehólyagjával vagy az epevezetékével;**

**• kólikás hasfájása vagy hasi kellemetlen érzése van;**

[...]

**Beszéljen kezelőorvosával, ha súlyos gyomortáji fájdalom – amely kisugározhat a hátba –, hányinger, hányás vagy láz jelentkezik Önnél, mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) vagy epeúti gyulladás tünetei lehetnek.**

[...]

- 3. pont. Hogyan kell szedni a(z) {gyógyszer neve}-(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) {gyógyszer neve} alkalmazásától, mikor és mennyi ideig kell szednie, mikor kell orvoshoz fordulni, és mikor kell abbahagynia a kezelést (lásd még „Ha abbahagyja a(z) {gyógyszer neve} szedését”).**

- 3. pont. Hogyan kell szedni a(z) {gyógyszer neve}-(e)t?

...

Ha az előírtól több {gyógyszer neve}-(e)t vett be, vagy ha valaki véletlenül lenyeli a kapszuláját

...

A túladagolás a következőket okozhatja:

...

**- Agyi rendellenesség (úgynevezett toxikus leukoencefalopátia)**

- 4. pont

A következő mellékhatást kell feltüntetni „Nem ismert” előfordulási gyakorisággal:

**Egy, a belekben található záróizmot érintő probléma, amely súlyos gyomortáji fájdalmat okozhat (az Oddi-féle záróizom működési zavara)**

- **Betegtájékoztató 5. pont. Hogyan kell a(z) {gyógyszer neve}-(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:	Februári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2024. április 7.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2024. június 6.