

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto oksikodono hidrochlorido / paracetamolio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į turimą informaciją apie tos pačios terapinės klasės vaistinius preparatus, įskaitant oksikodoną, ir remdamasis labai tikėtinu mechanizmu, dėl kurio atnaujinti kitų opioidinių vaistinių preparatų informaciniai dokumentai (*VPID*), *PRAC* laikosi nuomonės, kad vertinant oksikodoną padarytos išvados taikomos ir fiksuotų dozių oksikodono hidrochlorido /paracetamolio deriniui; *VPID* turi būti iš dalies pakeisti į PCS 4.4 skyrių įtraukiant atnaujinimą – pridėdant įspėjimą dėl kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų, įskaitant Odi [*Oddi*] rauko disfunkciją, ir atnaujinant PCS 4.8 skyrių – pridėdant nepageidaujamą reakciją Odi rauko disfunkciją, jos dažnį nurodant kaip nežinomą. Taip pat atitinkamai atnaujinamas pakuotės lapelis.

Atsižvelgiant į medicinos praktikos mokslinį sutarimą dėl poreikio sudaryti gydymo tikslus ir jo nutraukimo planą bei edukuoti pacientą apie OVS riziką ir požymius prieš gydymą bei jo metu (*Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016*), gydymo opioidais metu reikia reguliariai iš naujo įvertinti paciento būklę, atsižvelgiant į galimus naudos ir rizikos pusiausvyros pokyčius su laiku. Siekiant labiau sužadinti pacientų ir prižiūrinčiųjų asmenų budrumą, atnaujintas pacientui skirtas lapelis, įtraukiant OVS požymius pagal medžiagų vartojimo sutrikimų sukeltų psichikos ligų diagnostikos ir statistikos vadovo 5-ąją redakciją (angl. *DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders*).

Be to, du didelės apimties stebėjimo tyrimai, atlikti *JAV (Edlund et al. 2014)* ir *JK (Bedson et al. 2019)*, parodė, kad didesnių dozių ir ilgesnės trukmės gydymas opioidais susijęs su padidėjusia OVS išsivystymo rizika. *PRAC* laikosi nuomonės, kad šie su opioidais susiję įrodymai iš esmės svarbūs ir oksikodono hidrochlorido / paracetamolio fiksuotų dozių deriniui.

Vertinant leukoencefalopatijos riziką, remdamasis turimais mokslinės literatūros duomenimis, įskaitant literatūroje minimus 7 suaugusiųjų atvejus, kai po oksikodono perdozavimo nustatytas glaudus laikinis ryšys ir (arba) simptomų dingimas nutraukus vaistinio preparato vartojimą (*Jones et al. 2020; Middelbrooks et al. 2016; Holyoak 2014; Koya et al. 2014; Morales et al. 2010; Ung et al. 2021*), *PRAC* laikosi nuomonės, kad išvada dėl oksikodono ir toksinės leukoencefalopatijos, kaip perdozavimo ūminio simptomo, priežastinio ryšio taikoma ir oksikodono hidrochlorido / paracetamolio fiksuotų dozių deriniui.

Peržiūrėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria bendrosioms *PRAC* išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl oksikodono hidrochlorido / paracetamolio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra oksikodono hidrochlorido / paracetamolio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.2 skyrius

Vartojimo metodas

...

Vartojimo tikslai ir nutraukimas

Prieš pradėdant gydymą {Vaistinio preparato pavadinimas}, su pacientu reikia aptarti gydymo strategiją, įskaitant vartojimo trukmę ir tikslus bei gydymo užbaigimo planą, remiantis skausmo valdymo gairėmis. Gydymo metu gydytojas turi dažnai kontaktuoti su pacientu ir įvertinti tolesnio gydymo poreikį, apsvarstyti vartojimo nutraukimo galimybę ir esant poreikiui peržiūrėti dozavimą. Jeigu paciento daugiau nereikia gydyti oksikodonu, gali būti pravartu palaipsniui mažinti dozę, siekiant išvengti vartojimo nutraukimo (abstinencijos) simptomų. Jeigu skausmas valdomas nepakankamai, reikia apsvarstyti hiperalgezijos, atsparumo (tolerancijos) ir pagrindinės ligos progresavimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

~~Jeigu būtinas ilgalaikis arba kartotinis gydymas, reikia apsvarstyti galimybę laikinai sustabdyti vartojimą, o pacientus reikia atidžiai ir reguliariai stebėti.~~

~~Bet kuriuo atveju negalima nutraukti gydymo staigiai; patartina mažinti dozę palaipsniui (žr. 4.4 skyrių).~~

...

- 4.4 skyrius

Su opioidų vartojimu susijęs sutrikimas (piktnaudžiavimas ir priklausomybė)

Kartotinai skiriant opioidų, įskaitant oksikodoną, gali išsivystyti atsparumas (tolerancija) bei fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė. Žinoma, kad vartojant opioidus gydymo tikslais gali pasireikšti įtrogeninis pripratimas.

Pakartotinai vartojant [Vaistinio preparato pavadinimas] gali išsivystyti su opioidų vartojimu susijęs sutrikimas (OVS). **Kuo didesnės dozės vartojamos ir kuo ilgiau tesiamas gydymas opioidais, tuo labiau išauga OVS išsivystymo rizika.** Piktnaudžiaujant [Vaistinio preparato pavadinimas] ar sąmoningai jį netinkamai vartojant, galima perdozuoti ir (arba) mirti. Didesnė OVS išsivystymo rizika kyla pacientams, turintiems asmeninę arba šeiminingą (pasireiškusią tėvams arba tikriesiems broliams arba seserims) medžiagų vartojimo sutrikimų (įskaitant alkoholio vartojimo sutrikimą) anamnezę, tuo metu tabaką vartojantiems pacientams arba pacientams, turintiems asmeninę kitų psichikos sveikatos sutrikimų (pvz., didžiosios depresijos, nerimo ir asmenybės sutrikimų) anamnezę.

Prieš pradėdant gydymą {Vaistinio preparato pavadinimas} ir gydymo metu, su pacientu reikia aptarti gydymo tikslus ir vartojimo nutraukimo planą (žr. 4.2 skyrių). Prieš pradėdant gydymą ir jo metu pacientą reikia informuoti ir apie OVS riziką bei požymius. Pacientams reikia patarti, kad pasireiškus tokiems požymiams kreiptusi į savo gydytoją.

Pacientus reikės stebėti dėl su vaistų siekimu susijusios elgsenos požymių (pvz., ankstyvo prašymo išrašyti papildomų vaistų). Tai apima kartu vartojamų opioidų ir psichiką veikiančių vaistų (kaip benzodiazepinų) peržiūrą. Jeigu pacientas turi OVS požymių ir simptomų, reikia apsvarstyti galimybę jį nukreipti pripratimo sutrikimų (adikcijų) specialisto konsultacijai.

.....

- 4.4 skyrius

[...]

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Oksikodonas gali sukelti Odi (Oddi) rauko disfunkcija, todėl gali pakilti spaudimas tulžies latakuose ir padidėti tulžies pūslės bei latakų sistemos simptomų ir pankreatito rizika. Todėl oksikodoną reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems pankreatitu ir tulžies pūslės ir latakų sistemos ligomis.

[...]

- 4.8 skyrius

Šią informaciją reikia įtraukti į c. poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Priklausomybė nuo vaistinio preparato

Pakartotinai vartojant {Vaistinio preparato pavadinimas} gali išsivystyti priklausomybė nuo vaistinio preparato, net ir vartojant terapines dozes. Priklausomybės nuo vaistinio preparato rizika gali skirtis, priklausomai nuo paciento individualių rizikos veiksnių, dozavimo ir gydymo opioidais trukmės (žr. 4.4 skyrių).

- 4.8 skyrius

Į organų sistemų klasę (OSK) „Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai“ reikia įtraukti toliau nurodytą (-as) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as), jos (jų) dažnį nurodant kaip nežinomą:

Odi (Oddi) rauko disfunkcija

- 4.9 skyrius

Perdozavimo požymius ir simptomus reikia papildyti taip:

Perdozavus oksikodono stebėta toksinė leukoencefalopatija.

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [Vaisto pavadinimas]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsparumas, priklausomybė ir pripratimas

Šio vaisto sudėtyje yra oksikodono, kuris priskiriamas opioidinių vaistų grupei. Pakartotinai vartojant opioidinių skausmą malšinančiųjų vaistų gali sumažėti vaisto veiksmingumas (organizmas gali prie jo priprasti; tai vadinama tolerancija arba atsparumu). Pakartotinai

vartojant [Vaisto pavadinimas] taip pat gali išsivystyti priklausomybė, piktnaudžiavimas ir **pripratimas**, dėl kurių galima mirtinai perdozuoti. **Šio šalutinio poveikio rizika didėja, kuo didesnė dozė ir ilgesnis vartojimas.** Jeigu nuogąstaujate, kad galite tapti priklausomas nuo [Vaisto pavadinimas], būtinai pasitarkite su gydytoju.

Išsivysčius priklausomybei arba pripratimui galite jausti, kad nebekontroliuojate, kiek vaisto ir kaip dažnai turite vartoti. Galite jausti poreikį toliau vartoti vaistą, net jeigu jis nepadeda numalšinti skausmo.

Skirtingiems asmenims kyla kitokia priklausomybės ir pripratimo išsivystymo rizika. Jums gali kilti didesnė priklausomybės nuo {Vaisto pavadinimas} arba pripratimo prie jo rizika, jeigu:

- piktnaudžiavote ar kas nors iš Jūsų šeimos narių piktnaudžiavo alkoholiu, receptiniais vaistais ar nelegaliais narkotikais arba buvo priklausomi nuo jų (tai vadinama pripratimu);
- rūkote;
- esate turėję nuotaikos sutrikimų (depresiją, nerimą ar asmenybės sutrikimą) arba gydėtės pas psichiatrą dėl kitų psichikos ligų.

Jeigu vartodami {Vaisto pavadinimas} pastebėsite kurį nors iš toliau nurodytų požymių, tai gali reikšti, jog Jums išsivystė priklausomybė arba pripratimas.

– Jaučiate poreikį vartoti vaistą ilgiau, nei skyrė gydytojas.

– Jaučiate poreikį vartoti didesnę nei rekomenduojama dozę.

– Vartojate vaistą kitam tikslui, nei jis Jums skirtas, pavyzdžiui, „kad išliktumėte ramūs“ arba „kad būtų lengviau užmigti“.

– Kelis kartus nesėkmingai mėginote nutraukti vaisto vartojimą arba suvaldyti poreikį jį vartoti.

– Nustoje vartoti vaistą blogai jaučiatės ir Jums iškart pagerėja, kai vėl jo pavartojate (tai vadinama vartojimo nutraukimo arba abstinencijos poveikiu).

Pastebėję bet kurį iš šių požymių, pasitarkite su gydytoju dėl Jums tinkamiausio gydymo metodo, įskaitant tinkamą vartojimo nutraukimo laiką ir saugų jo būdą (žr. „Nustojus vartoti {Vaisto pavadinimas} 3 skyriuje).

- 2 skyrius

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti <vaistą>, jeigu:

• sergate kasos uždegimu (galinčiu kelti stiprius pilvo ir nugaros skausmus), turite tulžies pūslės arba tulžies latakų sutrikimų;

• jaučiate diegiantį pilvo skausmą arba diskomfortą;

[...]

Kreipkitės į gydytoją, jeigu patyrėte stiprų skausmą viršutinėje pilvo dalyje, kuris gali plisti į nugarą; Jus pykina; vemiate arba karščiuojate, nes tai gali būti simptomai, susiję su kasos uždegimu (pankreatitu) ir tulžies pūslės bei latakų sistema.

[...]

- 3 skyrius. Kaip vartoti [Vaisto pavadinimas]

<Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė <gydytojas> <arba vaistininkas>. Jeigu abejojate, kreipkitės į <gydytoją> <arba> <vaistininką>.>

Prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojas aptars su Jumis, ko galite tikėtis vartodami {Vaisto pavadinimas}, kada ir kaip ilgai turėtumėte jį vartoti, kokiais atvejais kreiptis į gydytoją ir kada nutraukti vartojimą (dar žiūrėkite „Nustojus vartoti {Vaisto pavadinimas}“).

- 3 skyrius. Kaip vartoti [Vaisto pavadinimas]

...

Jeigu pavartojote daugiau [Vaisto pavadinimas], nei reikia, arba jeigu Jūsų kapsulių nurijo kitas asmuo

...

Perdozavus gali išsivystyti:

...

– Smegenų sutrikimas (vadinamas toksine leukoencefalopatija)

- 4 skyrius

Reikia įtraukti toliau nurodytą (-as) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as), jos (jų) dažnį nurodant kaip **nežinomą**:

Žarnyne esančio vožtuvo sutrikimas, galintis sukelti stiprų viršutinės pilvo dalies skausmą (Odi [Oddi] rauko disfunkcija)

- 5 skyrius. Kaip laikyti [Vaisto pavadinimas]

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje. **Šį vaistą laikykite užrakinta saugioje ir apsaugotoje vietoje, kur jo negali pasiekti kiti žmonės. Vaisto suvartojus žmonėms, kuriems jis nėra skirtas, vaistas jiems gali stipriai pakenkti arba sukelti mirtį.**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	Vasario mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2024 m. balandžio 7 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2024 m. birželio 6 d.