

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących oksykodonu, wnioski naukowe są następujące:

Wskaźnik zgłaszania przypadków związanych z nadużywaniem w obrębie EOG jest nadal względnie wysoki. Uważa się, że konieczne są dalsze działania w celu minimalizacji ryzyka oraz poprawy świadomości i uznania ryzyka zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder).

W odniesieniu do zaleceń dla lekarzy przepisujących lek (ChPL, punkty 4.2, 4.4), w praktyce medycznej panuje zgoda co do konieczności ustalenia celów leczenia i planu zakończenia leczenia, jak również edukowania pacjentów na temat zagrożeń i objawów OUD przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia (Hauser i wsp. 2021, Dowell i wsp. 2016). Podczas leczenia opioidami konieczne są regularne oceny z uwagi na możliwość zmiany stosunku korzyści do ryzyka na poziomie pacjenta w czasie leczenia. W celu dalszego zwiększenia świadomości wśród pacjentów i opiekunów zaktualizowano Ulotkę dla pacjenta, dodając do niej objawy OUD opisane w oparciu o kryteria zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych DSM-5.

Ponadto w dwóch dużych badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych w USA (Edlund i wsp. 2014) i Wielkiej Brytanii (Bedson i wsp. 2019) wykazano, że większa dawka i dłuższy czas trwania leczenia opioidami zwiększają ryzyko wystąpienia OUD. Wyniki tych badań są uważane za solidne; po skorygowaniu zgłoszone wartości ilorazu szans (OR) i hazardu względnego (HR) dla ryzyka wystąpienia OUD są wystarczająco wysokie, przy 95% przedziale ufności (CI) przekraczającym znacząco 1.

W odniesieniu do sygnałów dotyczących toksycznej leukoencefalopatii, w świetle dostępnych danych z piśmiennictwa, w tym 7 opisanych w piśmiennictwie przypadków osób dorosłych z bliskim związkiem czasowym z przedawkowaniem oksykodonu i (lub) dodatnim wynikiem wznowienia podawania (Jones i wsp. 2020; Middelbrooks i wsp. 2016; Holyoak 2014; Koya i wsp. 2014; Morales i wsp. 2010; Ung i wsp. 2021), komitet PRAC uważa, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem oksykodonu a toksyczną leukoencefalopatią, będącą objawem ostrego przedawkowania, jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uważa, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających oksykodon należy odpowiednio zmienić.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących oksykodonu, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną oksykodon pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające oksykodon są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.2

~~Należy w regularnych odstępach czasu oceniać konieczność dalszego leczenia.~~

Sposób podawania

...

Cele leczenia i jego zakończenie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem [nazwa własna] należy uzgodnić razem z pacjentem strategię leczenia, obejmującą czas trwania i cele leczenia, oraz plan jego zakończenia, zgodnie z wytycznymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien mieć częsty kontakt z pacjentem w celu oceny konieczności dalszego leczenia, rozważenia zakończenia leczenia i modyfikacji dawkowania w razie konieczności. Gdy pacjent nie potrzebuje już leczenia oksykodonem, zalecane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienia. W razie braku odpowiedniej kontroli bólu należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby zasadniczej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia:

Oksykodonu nie należy stosować dłużej niż to konieczne. Jeśli z uwagi na typ i ciężkość choroby konieczne jest długotrwałe leczenie, wymagane jest dokładne i regularne monitorowanie w celu określenia czy i w jakim zakresie leczenie powinno być kontynuowane.

Zakończenie leczenia:

Gdy pacjent nie potrzebuje już leczenia oksykodonem, zalecane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienia.

- Punkt 4.4

Lekarz powinien mieć częsty kontakt z pacjentem, aby mieć możliwość modyfikacji dawkowania. Zdecydowanie zaleca się aby lekarz określił efekty leczenia zgodnie z wytycznymi leczenia bólu. Lekarz i pacjent mogą wtedy zgodzić się na zakończenie leczenia, jeśli cele te nie zostaną osiągnięte.

Zaburzenie związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Podczas wielokrotnego podawania opioidów, takich jak oksykodon, może rozwinąć się tolerancja na produkt i uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Znane są przypadki uzależnienia jatrogennego w wyniku stosowania opioidów w leczeniu.

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego [nazwa własna] może prowadzić do wystąpienia zaburzenia związanego ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). **Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększyć ryzyko OUD.** Nadużywanie lub celowe niewłaściwe zastosowanie produktu [nazwa własna] może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko wystąpienia OUD jest zwiększone u pacjentów z zaburzeniami związanymi z używaniem substancji psychoaktywnych (w tym nadużywaniem alkoholu) w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo), u osób aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. silna depresja, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem [nazwa własna] i podczas leczenia należy uzgodnić z pacjentem jego cele i plan jego zakończenia (patrz punkt 4.2). Ponadto przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy informować pacjenta na temat zagrożeń i objawów OUD. Należy zalecić pacjentowi, aby skontaktował się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów.

Będzie konieczna obserwacja, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas

leku). Obejmuje to przegląd równocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak pochodne benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

- Punkt 4.8

Następujące informacje należy dodać w podpunkcie c. „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Uzależnienie od leku

Wielokrotne stosowanie produktu [nazwa własna] może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia może różnić się w zależności od czynników ryzyka, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami u danego pacjenta (patrz punkt 4.4).

- Punkt 4.9

Należy dodać następujące podmiotowe i przedmiotowe objawy przedawkowania:

W związku z przedawkowaniem oksykodonu obserwowano przypadki toksycznej leukoencefalopatii.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem (zastosowaniem) leku [nazwa własna]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Tolerancja, uzależnienie i nałóg

Ten lek zawiera oksykodon, który jest lekiem opioidowym. Wielokrotne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może spowodować zmniejszenie skuteczności leku (organizm pacjenta przyzwyczaja się do niego, co określa się jako tolerancję). Wielokrotne stosowanie leku [nazwa własna] może prowadzić do uzależnienia, nadużywania i nałogu, co może prowadzić do zagrażającego życiu przedawkowania. Ryzyko tych działań niepożądanych może być większe podczas stosowania większej dawki przez dłuższy czas. Ważne jest, aby skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent obawia się, że staje się uzależniony od leku [nazwa produktu].

Uzależnienie lub nałóg może doprowadzić do tego, że pacjent nie będzie w stanie kontrolować ile leku powinien przyjąć lub jak często powinien go przyjmować. Pacjent może czuć potrzebę przyjmowania leku, nawet jeśli nie będzie on łagodzić bólu.

Ryzyko wystąpienia uzależnienia lub nałogu jest różne u różnych osób. Może być większe ryzyko wystąpienia nałogu lub uzależnienia od leku [nazwa własna], jeśli:

- pacjent lub osoba z jego rodziny kiedykolwiek nadużywała lub była uzależniona od alkoholu, leków recepty lub narkotyków („nałóg”);
- pacjent jest palaczem;
- pacjent miał kiedykolwiek zaburzenia nastroju (depresja, stan lękowy lub zaburzenie osobowości) lub był leczony przez psychiatrę z powodu innych zaburzeń psychicznych.

Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów podczas przyjmowania leku [nazwa własna], może to wskazywać, że rozwija się u niego uzależnienie lub nałóg.

- potrzeba przyjmowania leku dłużej niż zalecił to lekarz;
- potrzeba przyjmowania dawki większej niż zalecana;
- stosowanie leku z powodów innych niż przepisane, na przykład „aby się uspokoić” albo „aby ułatwić sobie zaśnięcie”;
- podejmowanie wielokrotnych, nieskutecznych prób odstawienia lub ograniczenia stosowania leku;
- złe samopoczucie po przerwaniu stosowania leku i poprawa, po ponownym rozpoczęciu przyjmowania („efekt odstawienia”).

Jeśli pacjent zaobserwował którykolwiek z tych objawów, powinien skontaktować się z lekarzem, aby omówić najlepszy dla niego schemat leczenia, obejmujący właściwy moment i bezpieczny sposób zakończenia leczenia (patrz punkt 3 „Przerwanie przyjmowania leku [nazwa własna]”).

- Punkt 3. Jak przyjmować lek [nazwa własna]
<Ten lek należy zawsze <przyjmować> <stosować> zgodnie z zaleceniami lekarza <lub farmaceuty>. W razie wątpliwości należy zwrócić się do <lekarza> <lub> <farmaceuty>.

Przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas trwania leczenia lekarz będzie omawiać z pacjentem, czego można oczekiwać w związku ze stosowaniem leku {nazwa produktu}, kiedy i jak długo pacjent ma go przyjmować, kiedy skontaktować się z lekarzem, oraz kiedy należy zakończyć jego przyjmowanie (patrz także „Przerwanie przyjmowania leku [nazwa własna]”).

- Punkt 3. Jak przyjmować lek [nazwa własna]
...
Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku [nazwa własna] lub przypadkowe połknięcie kapsulek pacjenta przez kogoś innego
...
Przedawkowanie może doprowadzić do:
...
– Zaburzenia mózgu (określanego jako toksyczna leukoencefalopatia)

- Ulotka dla pacjenta, punkt 5, Jak przechowywać [nazwa własna]

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Lek ten należy przechowywać w zamkniętym oraz zabezpieczonym miejscu, do którego inne osoby nie mogą mieć dostępu. Może on być bardzo szkodliwy i może spowodować zgon osoby, której nie został przepisany.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w listopadzie 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	4. stycznia 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	23. lutego 2023 r.