

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za oksikodon so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Stopnja poročil o primerih zlorab v EGP ostaja razmeroma visoka. Menimo, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganj (RMM, Risk Minimisation Measures) za izboljšanje ozaveščenosti in prepoznavanja tveganja motenj uporabe opioidov (OUD, Opioid Use Disorder).

Glede na priporočila za zdravnike, ki zdravilo predpisujejo (poglavji 4.2, 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila), obstaja v medicinski praksi soglasje o potrebi po določitvi ciljev zdravljenja in načrta prekinitve zdravljenja ter po izobraževanju bolnika o tveganju in znakih OUD pred zdravljenjem in med njim (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016). Med zdravljenjem z opiodi je potrebna redna ponovna ocena ob upoštevanju morebitnih sprememb v razmerju koristi/tveganja, ki se sčasoma pojavijo na ravni bolnika. Za dodatno ozaveščanje bolnikov in negovalcev je bilo navodilo za bolnike posodobljeno z znaki OUD na podlagi meril DSM-5 za zlorabo substanc.

Nadalje sta dve obsežni opazovalni študiji iz ZDA (Edlund et al. 2014) in Združenega kraljestva (Bedson et al. 2019) pokazali, da sta večji odmerek in daljše trajanje zdravljenja z opiodi povezana s povečanim tveganjem za razvoj OUD. Ugotovitve študij veljajo za zanesljive; po prilagoditvi so sporočena razmerja obetov (RO) in razmerja tveganja (RT) za tveganje razvoja dogodka OUD dovolj visoka, s 95-odstotnim intervalom zaupanja (IZ), ki zdaleč presega vrednost 1.

Kar zadeva signal toksične levkoencefalopatije, je glede na razpoložljive podatke iz literature, vključno s 7 primeri odraslih iz literature s tesno časovno povezavo po prevelikem odmerku oksikodona in/ali pozitivnem testu ponovne uporabe in prenehanja uporabe (Jones et al 2020; Middelbrooks et al 2016; Holyoak 2014; Koya et al 2014; Morales et al 2010; Ung et al 2021), odbor PRAC mnenja, da je vzročna povezava med oksikodonom in toksično levkoencefalopatijo kot simptomom akutnega prevelikega odmerka vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba ustrezno spremeniti informacije o zdravilih, ki vsebujejo oksikodon.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za oksikodon skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) oksikodon, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo oksikodon, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)**

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.2

*Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba ocenjevati v rednih časovnih presledkih.*

Način uporabe

...

### **Cilji in prenehanje zdravljenja**

**Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja ter načrtom za zaključek zdravljenja, v skladu s smernicami za zdravljenje bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljevanju zdravljenja, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z oksikodonom, je priporočljivo postopoma zmanjšati odmerek, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. V odsotnosti ustreznega nadzora bolečine je treba razmisliti o možnosti hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).**

Trajanje zdravljenja:

*Oksikodona se ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno. Če je zaradi vrste in resnosti bolezni potrebno dolgotrajno zdravljenje, je potrebno skrbno in redno spremljanje, da se ugotovi, ali je treba zdravljenje nadaljevati in v kakšnem obsegu.*

Prekinitve zdravljenja:

*Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z oksikodonom, je priporočljivo postopoma zmanjšati odmerek, da se preprečijo odtegnitveni simptomi.*

- Poglavlje 4.4

*Zdravnik in bolnik morata biti pogosto v stiku, da se lahko prilagodi odmerjanje. Zelo priporočljivo je, da zdravnik opredeli izide zdravljenja v skladu s smernicami za zdravljenje bolečine. Zdravnik in bolnik se lahko nato dogovorita o prekinitvi zdravljenja, če ti cilji niso doseženi.*

Motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

*Pri ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je oksikodon, se lahko razvijeta toleranca ter fizična in/ali psihična odvisnost. Znano je, da se po terapevtski uporabi opioidov pojavlja iatrogena zasvojenost.*

*Ponavljajoča uporaba zdravila [ime zdravila] lahko privede do motnje uporabe opioidov (OUD, Opioid Use Disorder). **Večji odmerek in dlje časa trajajoče zdravljenje lahko povečata tveganje za razvoj OUD.** Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za pojav OUD je večje pri bolnikih z motnjami zaradi uporabe psihotropnih snovi (vključno z motnjo zaradi uživanja alkohola) v osebni ali družinski anamnezi (starši ali sorojenci), pri trenutnih uporabnikih tobaka in pri bolnikih z drugimi duševnimi motnjami (npr. velika depresija, anksioznost in osebne motnje) v osebni anamnezi.*

**Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika.**

*Bolnike bo treba spremljati glede znakov vedenja, ki kaže na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljanih opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.*

- Poglavlje 4.8

Naslednje informacije je treba dodati v podpoglavje c. Opis izbranih neželenih učinkov

### **Odvisnost od zdravila**

**Ponavljajoča se uporaba zdravila {ime zdravila} lahko povzroči odvisnost od zdravila, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove individualne dejavnike tveganja, odmerek in trajanje opioidnega zdravljenja (glejte poglavje 4.4).**

- Poglavlje 4.9

Znake in simptome prevelikega odmerjanja je treba dodati na naslednji način:

### **Pri prevelikem odmerjanju oksikodona so opazili toksično levkoencefalopatijo.**

#### **Navodilo za bolnika**

- Poglavlje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli/uporabili zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi

### **Toleranca, odvisnost in zasvojenost**

**To zdravilo vsebuje oksikodon, ki je opioidno zdravilo. Zaradi ponavljajoče se uporabe opioidnih zdravil proti bolečinam je lahko zdravilo manj učinkovito (na zdravilo se navadite, kar se imenuje toleranca). Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči odvisnost, zlorabo in zasvojenost, kar lahko privede do življenjsko ogrožajočega prevelikega odmerjanja. Tveganje za te neželene učinke se lahko poveča z večjim odmerkom in daljšim trajanjem uporabe. Če vas skrbi, da bi lahko postali odvisni od zdravila [ime zdravila], je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom.**

**Odvisnost ali zasvojenost vam lahko povzroči občutek, da nimate več nadzora nad tem, koliko zdravila morate vzeti ali kako pogosto ga morate jemati. Morda boste imeli občutek, da morate zdravilo jemati še naprej, tudi če vam ne pomaga pri lajšanju bolečin.**

**Tveganje, da postanete odvisni ali zasvojeni, se med posamezniki razlikuje. Tveganje, da postanete odvisni ali zasvojeni z zdravilom {naziv zdravilom}, je lahko večje, če:**

- ste sami ali kdor koli v vaši družini kdaj zlorabljali alkohol, zdravila na recept ali prepovedane droge ali bili odvisni od njih (»zasvojenost«);
- kadite;
- ste kdaj imeli težave z razpoloženjem (depresija, tesnoba ali osebna motnja) ali vas je psihiater zdravil zaradi drugih duševnih bolezni.

**Če med jemanjem zdravila {ime zdravila} opazite katerega od naslednjih znakov, je lahko to znak, da ste postali odvisni ali zasvojeni:**

- **zdravilo morate jemati dlje, kot vam je svetoval zdravnik,**
- **vzeti morate večji odmerek od priporočenega,**
- **zdravilo uporabljate iz drugih razlogov, kot je predpisano, na primer »da ostanete mirni« ali »da lažje zaspate«,**
- **večkrat ste neuspešno poskušali opustiti ali nadzorovati uporabo zdravila,**
- **ko prenehate jemati zdravilo, se počutite slabo, po ponovnem jemanju zdravila pa se počutite boljše (»odtegnitveni učinki«).**

**Če opazite katerega od teh znakov, se posvetujte s svojim zdravnikom in se dogovorite o najboljšem načinu zdravljenja za vas, vključno s tem, kdaj je primerno prenehati jemati zdravilo in kako varno prenehati (glejte poglavje 3, Če ste prenehali jemati zdravilo {ime zdravila}).**

- Poglavlje 3. Kako jemati zdravilo [ime zdravila]  
<Pri <jemanju> <uporabi> tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika <ali farmacevta>. Če ste negotovi, se posvetujte <z><s> <zdravnikom> <ali> <farmaceutom>.>

**Pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem se bo zdravnik z vami pogovoril o tem, kaj lahko pričakujete od uporabe zdravila {ime zdravila}, kdaj in kako dolgo ga morate jemati, kdaj se morate obrniti na zdravnika in kdaj ga morate prenehati jemati (glejte tudi Če ste prenehali jemati zdravilo {ime zdravila}).**

- Poglavlje 3. Kako jemati zdravilo [ime zdravila]

...  
Če ste vzeli večji odmerek zdravila [ime zdravila], kot bi smeli ali če kdo po nesreči zaužije vaše kapsule

...  
Preveliko odmerjanje lahko povzroči:

...  
**- možgansko motnjo (znana kot toksična levkoencefalopatija)...**

...

- Navodilo za uporabo, poglavje 5. Shranjevanje zdravila [ime zdravila]

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom. **To zdravilo shranjujte v zaklenjenem in varnem prostoru, kjer do njega ne morejo dostopati druge osebe. Lahko povzroči resno škodo in je za ljudi smrtno nevarno, če jim ni bilo predpisano.**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh {november 2002}
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	4. januar 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	23. februar 2023