

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo 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 oksikodonov klorid/paracetamol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive informacije o zdravilih iste terapevtske skupine, vključno z oksikodonom, in zaradi močne verjetnosti na podlagi mehanizma, ki na splošno vodi do posodobitev informacij o zdravilu za druge opioide, odbor PRAC meni, da sklepi, sprejeti za oksikodon, veljajo tudi za kombinacijo oksikodonovega klorida in paracetamola v fiksnem odmerku; informacije o zdravilu je treba spremeniti tako, da se v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila doda opozorilo o boleznih jeter, žolčnika in žolčevodov, vključno z disfunkcijo Oddijevega sfinktra, v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila pa se doda neželeni učinek disfunkcija Oddijevega sfinktra s pogostnostjo „neznana pogostnost“. V skladu s tem se posodobi navodilo za uporabo.

Glede na uveljavljeno znanstveno soglasje v medicinski praksi o potrebi po določitvi ciljev zdravljenja in načrta prekinitve zdravljenja ter po izobraževanju bolnika o tveganju in znakih motnje zaradi uživanja opioidov pred zdravljenjem in med njim (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016) je med zdravljenjem z opiodi na nivoju bolnika potrebno redno ponovno ocenjevanje morebitnih sprememb razmerja med koristmi in tveganji skozi čas. Za dodatno ozaveščanje bolnikov in negovalcev je bilo navodilo za bolnike posodobljeno z znaki motnje zaradi uživanja opioidov na podlagi meril DSM-5 za motnje, ki jih povzroča uporaba substanc.

Poleg tega 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 motnje zaradi uživanja opioidov. Odbor PRAC meni, da so ti dokazi za opioide na splošno relevantni tudi za kombinacijo oksikodonovega klorida in paracetamola v fiksnem odmerku.

V povezavi s toksično levkoencefalopatijo glede na razpoložljive podatke iz literature, ki vključujejo 7 primerov pri odraslih s tesno časovno povezavo po prevelikem odmerjanju oksikodona in/ali izzvenenjem neželenih učinkov po prenehanju zdravljenja (positive de-challenge) (Jones et al. 2020; Middelbrooks et al. 2016; Holyoak 2014; Koya et al. 2014; Morales et al. 2010; Ung et al. 2021), odbor PRAC meni, da je sklep o vzročni povezavi med oksikodonom in toksično levkoencefalopatijo kot simptomom akutnega prevelikega odmerka relevanten tudi za kombinacijo oksikodonovega klorida in paracetamola v fiksnem odmerku.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

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

Skupina CMDh zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

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

- Poglavje 4.2

Način uporabe

...

Cilji zdravljenja in ukinitiv zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom {ime zdravila} se je treba skupaj z bolnikom, v skladu s smernicami za zdravljenje bolečine, dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja ter načrtom za zaključek zdravljenja. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljnjem zdravljenju, razmisli o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodi odmerke. Ko bolnik zdravljenja z oksikodonom ne potrebuje več, je morda priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo simptomi odtegnitve. Če ni ustreznega nadzora bolečine, je treba upoštevati možnost hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Če je potrebno dolgotrajno ali večkratno zdravljenje, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja, bolnike pa je treba skrbno in redno spremljati.

V vsakem primeru se je treba izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja; priporočljivo je postopno zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 4.4).

...

- Poglavje 4.4

Motnje zaradi uživanja opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri večkratnem jemanju opioidov, kot je oksikodon, se lahko razvije toleranca ter fizična in/ali psihološka odvisnost. Znano je, da se po terapevtski uporabi opioidov pojavi z zdravljenjem povezana odvisnost.

Večkratna uporaba zdravila [ime zdravila] lahko privede do motenj zaradi uporabe opioidov. **Večji odmerek in daljše trajanje zdravljenja z opiodi lahko povečata tveganje za razvoj motenj zaradi uporabe opioidov.** Zaradi zlorabe ali namerne napačne uporabe zdravila [ime zdravila] lahko pride do prevelikega odmerka in/ali smrti. Tveganje za pojav motenj zaradi uporabe opioidov je večje pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali bratje in sestre) motenj zaradi uživanja snovi (vključno z motnjami zaradi uživanja alkohola), pri trenutnih uživalcih tobaka ali bolnikih z osebno anamnezo drugih duševnih motenj (npr. velike depresije, anksioznosti in osebnostnih motenj).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom {ime zdravila} in med zdravljenjem se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja ter vzpostaviti načrt za ukinitiv zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznanimi tudi s tveganji in znaki motenj zaradi uporabe opioidov. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, da se posvetujejo s svojim zdravnikom.

Pri bolnikih bo treba spremljati znake vedenja, povezanega z iskanjem zdravil (npr. prezgodnje prošnje za ponovno predpisovanje). To vključuje pregled sočasnega jemanja opioidov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi motenj zaradi uporabe opioidov je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za odvisnosti.

.....

- Poglavlje 4.4

[...]

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Oksikodon lahko povzroči disfunkcijo in spazem Oddijevega sfinktra, zaradi česar se poveča intrabiliarni tlak in s tem tveganje za simptome žolčnih poti ter pankreatitis. Zato je treba oksikodon pri bolnikih s pankreatitisom in boleznimi žolčevodov dajati previdno.

[...]

- Poglavlje 4.8

V podpoglavje c. Opis izbranih neželenih učinkov je treba dodati naslednje informacije

Odvisnost od zdravila

Večkratna uporaba zdravila {ime zdravila} lahko tudi pri terapevtskih odmerkih privede do odvisnosti od zdravila. Tveganje za pojav odvisnosti od zdravila se lahko razlikuje glede na posamezne dejavnike tveganja pri bolniku, odmerjanje in trajanje zdravljenja z opioidi (glejte poglavje 4.4).

- Poglavlje 4.8

Naslednji(-e) neželeni(-e) učinek(-e) je treba v razdelku **organskih sistemov bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov** s pogostnostjo „**neznana pogostnost**“ dodati:

disfunkcija Oddijevega sfinktra

- Poglavlje 4.9

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

Pri prevelikem odmerjanju oksikodona so opazili toksično levkoencefalopatijo.

Navodilo

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Toleranca, odvisnost in zasvojenost

To zdravilo vsebuje oksikodon, ki je opioidno zdravilo. Večkratna uporaba opioidnih protibolečinskih zdravil lahko povzroči manjšo učinkovitost zdravila (na zdravilo se navadite, kar se imenuje toleranca). Večkratna uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči odvisnost, zlorabo in **zasvojenost**, ki lahko vodijo v smrtno nevarno preveliko odmerjanje. **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], se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zaradi odvisnosti ali zasvojenosti imate lahko občutek, da ne morete več nadzorovati, koliko zdravila potrebujete ali kako pogosto morate zdravilo uporabljati. Morda boste čutili, da morate zdravilo še naprej jemati, tudi če vam ne pomaga lajšati bolečine.

Tveganje za odvisnost ali zasvojenost se razlikuje od osebe do osebe. Tveganje za odvisnost ali zasvojenost z zdravilom {ime zdravila} je pri vas lahko večje, če:

- ste vi ali kdo v vaši družini kdaj koli zlorabljal(-i) alkohol, zdravila na recept ali prepovedane droge oziroma ste bili od njih odvisni („zasvojenost“);
- ste kadilec/kadilka;
- ste kdaj koli imeli motnje razpoloženja (depresijo, tesnobo ali osebnostno motnjo) ali ste se pri psihiatru zdravili zaradi drugih duševnih bolezni.

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

- **zdravilo morate uporabljati dlje, kot vam je svetoval zdravnik;**
- **uporabiti morate večji odmerek od priporočenega;**
- **zdravilo uporabljate iz razlogov, ki niso predpisani, na primer „da ostanete mirni“ ali „za boljše spanje“;**
- **ste večkrat neuspešno poskusili prekiniti ali nadzorovati uporabo tega zdravila;**
- **ko prenehate jemati zdravilo, se ne počutite dobro, ko zdravilo ponovno uporabite, se počutite bolje („odtegnitveni učinki“).**

Če opazite katerega od teh znakov, se posvetujte z zdravnikom in pogovorite o najboljši poti zdravljenja za vas, in sicer tudi o tem, kdaj je primerno zdravljenje ukiniti in kako ga varno ukiniti (glejte poglavje 3 „Če ste prenehali jemati zdravilo“ {ime zdravila}).

- Poglavje 2

Pred začetkom jemanja zdravila <zdravilo> se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če

• **imate vnetje trebušne slinavke (ki lahko povzroči hude bolečine v trebuhu in hrbtu), težave z žolčnikom ali žolčevodom;**

• **imate krčevite bolečine v trebuhu ali čutite nelagodje;**

[...]

Če se pri vas pojavijo hude bolečine v zgornjem delu trebuha, ki lahko sevajo v hrbet, slabost, bruhanje ali povišana telesna temperatura, se obrnite na zdravnika, saj so lahko ti simptomi povezani z vnetjem trebušne slinavke (pankreatitis) in žolčnih poti.

[...]

- Poglavje 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> <farmacevtom>.>

Pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem se bo zdravnik z vami pogovoril tudi o tem, kaj lahko pričakujete od uporabe zdravila {ime zdravila}, kdaj in kako dolgo ga morate jemati, kdaj je potreben posvet z zdravnikom in kdaj morate zdravljenje ukiniti (glejte tudi poglavje „Če ste prenehali jemati zdravilo {ime zdravila}).

- Poglavje 3. Kako jemati zdravilo [ime zdravila]

...

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

...

Preveliko odmerjanje lahko povzroči:

...

– bolezen možganov (znana kot toksična levkoencefalopatija)

- Poglavje 4

Dodati je treba naslednji(-e) neželeni(-e) učinek(-e) s pogostnostjo „**neznana pogostnost**“:

Težava z zaklopko v črevesju, ki lahko povzroči hude bolečine v zgornjem delu trebuha (disfunkcija Oddijevega sfinktra).

- Poglavje 5. Shranjevanje zdravila [ime zdravila]

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom! **To zdravilo shranjujte v zaklenjenem varnem prostoru, kjer drugi ljudje ne morejo dostopati do njega. Lahko povzroči resno škodo in je smrtno nevaren, če jim ni bil predpisan.**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh februarja
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	7. april 2024
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. junij 2024