

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) oxykodon-hydrochloridu / paracetamolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné informace o léčivých přípravcích stejné terapeutické třídy, včetně oxykodonu, a na základě silné mechanistické věrohodnosti, která celkově vede k aktualizaci informací o přípravku pro jiné opioidy, se výbor PRAC domnívá, že závěry učiněné pro oxykodon jsou použitelné i pro fixní kombinaci oxykodon-hydrochlorid / paracetamol. V informacích o přípravku má být aktualizován bod 4.4 SmPC doplněním o varování před hepatobiliárními poruchami včetně dysfunkce Oddiho svěrače a bod 4.8 SmPC doplněním nežádoucího účinku dysfunkce Oddiho svěrače s frekvencí „není známo“. Odpovídajícím způsobem má být aktualizována také příbalová informace.

Vzhledem k vědeckému konsenzu v lékařské praxi ohledně nutnosti stanovení cílů léčby a plánu ukončení léčby a ohledně poučení pacienta o rizicích a příznacích OUD před a během léčby (Hauser a kol., 2021, Dowell a kol., 2016) je nutné pravidelné přehodnocování léčby opioidy s ohledem na možné změny poměru přínosů a rizik v čase u každého jednotlivého pacienta. Pro další zvýšení informovanosti pacientů a pečovatelů byly do příbalové informace doplněny známky OUD na základě kritérií DSM-5 pro poruchy způsobené užíváním návykových látek.

Dvě rozsáhlé observační studie prováděné v USA (Edlund a kol., 2014) a ve Spojeném království (Bedson a kol., 2019) navíc potvrdily, že vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku OUD. Výbor PRAC se domnívá, že tyto důkazy týkající se opioidů obecně mají význam i pro fixní kombinaci oxykodon-hydrochlorid / paracetamol.

Pokud jde o toxickou leukoencefalopatii, výbor PRAC se domnívá, že vzhledem k dostupným údajům z literatury včetně 7 případů týkajících se dospělých pacientů s úzkou časovou souvislostí po předávkování oxykodonem a/nebo pozitivní dechallenge (Jones a kol., 2020; Middelbrooks a kol., 2016; Holyoak 2014; Koya a kol., 2014; Morales a kol., 2010; Ung a kol., 2021), závěr o kauzálním vztahu mezi oxykodonem a toxickou leukoencefalopatií jako příznakem akutního předávkování má význam i pro fixní kombinaci oxykodon-hydrochlorid / paracetamol.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se oxykodon-hydrochloridu / paracetamolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících oxykodon-hydrochlorid / paracetamol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2

Způsob podání

...

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem {název přípravku} má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plánu ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu oxycodonem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

~~Je-li nutná dlouhodobá nebo opakovaná léčba, má být zváženo dočasné přerušování léčby a pacienti mají být bedlivě a pravidelně sledováni.~~

~~V každém případě je třeba se vyvarovat náhlého přerušování léčby; naopak může být vhodné dávku postupně snižovat (viz bod 4.4).~~

...

- Bod 4.4

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je oxycodon, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Je známo, že po terapeutickém užívání opioidů dochází k iatrogenní závislosti.

Opakované užívání přípravku [název přípravku] může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). **Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD.**

Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku [název přípravku] může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem {název přípravku} a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a znamkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje i kontrolu současně užívaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se znamkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na závislosti.

.....

- Bod 4.4

[...]

Poruchy jater a žlučových cest

Oxykodon může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit intrabiliární tlak a zvýšit riziko symptomů postihujících žlučové cesty a pankreatitidu. Proto se musí oxykodon podávat s opatrností u pacientů s pankreatitidou a onemocněním žlučových cest.

[...]

- Bod 4.8

Do odstavce c. Popis vybraných nežádoucích účinků mají být doplněny tyto informace:

Léková závislost

Opakované užívání přípravku {název přípravku}, a to i v terapeutických dávkách, může vést k lékové závislosti. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

- Bod 4.8

Pod **třidu orgánového systému Poruchy jater a žlučových cest** má být doplněn následující nežádoucí účinek s četností **Není známo**:

Dysfunkce Oddiho svěrače

- Bod 4.9

Známky a příznaky předávkování mají být doplněny takto:

Při předávkování oxykodonem byla pozorována toxická leukoencefalopatie.

Příbalová informace

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Upozornění a opatření

Tolerance a závislost

Tento léčivý přípravek obsahuje oxykodon, což je opioid. Opakované užívání opioidů k léčbě bolesti může způsobit, že přípravek bude méně účinný (zvyknete si na něj, což se nazývá tolerance). Opakované užívání přípravku [název přípravku] může také vést k závislosti a zneužívání, a následně k život ohrožujícímu předávkování. **Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvyšovat s vyšší dávkou a delší dobou užívání.** Pokud máte obavy, že by u Vás mohla vzniknout závislost na přípravku [název přípravku], je důležité, abyste se o tom poradil(a) se svým lékařem.

Závislost může vést k tomu, že již nedokážete kontrolovat množství léčivého přípravku, které potřebujete užívat, nebo jak často jej musíte užívat. Můžete mít pocit, že musíte přípravek užívat dál, i když Vám už nepomáhá ulevit od bolesti.

Riziko vzniku závislosti se u jednotlivých osob liší. Vyšší riziko vzniku závislosti na přípravku {název přípravku} můžete mít, pokud:

- Jste Vy nebo někdo z Vaší rodiny zneužíval nebo byl závislý na alkoholu, přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo na nelegálních drogách („závislost“).
- Jste kuřák (kuřačka).
- Jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.

Pokud si během užívání přípravku {název přípravku} všimnete kteréhokoli z následujících příznaků, může to být známka toho, že jste se stal(a) závislým (závislou).

- Potřebujete užívat přípravek déle, než Vám doporučil lékař.

- Potřebujete užívat vyšší než doporučenou dávku.

- Užíváte přípravek z jiných důvodů, než pro které Vám byl předepsán, například „abyste zůstal(a) v klidu“ nebo „aby Vám pomohl spát“.

- Opakovaně a neúspěšně jste se pokoušel(a) přestat tento přípravek užívat nebo mít pod kontrolou jeho užívání.

- Když přestanete přípravek užívat, necítíte se dobře, a jakmile jej začnete znovu užívat, cítíte se lépe (abstinenční příznaky, příznaky z vysazení).

Pokud si všimnete kteréhokoli z těchto známek, porad'te se se svým lékařem, jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, kdy je vhodné přestat přípravek užívat, a jak to učinit bezpečně (viz bod 3 Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek {název přípravku}).

- Bod 2.

Před užíváním přípravku <přípravek> se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

• máte zánět slinivky břišní (může způsobovat silné bolesti břicha a zad), problémy se žlučníkem nebo žlučovými cestami,

• máte kolikové bolesti břicha nebo nepříjemné pocity v břiše,

[...]

Kontaktujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytne silná bolest v horní části břicha, která případně vystřeluje do zad, pocit na zvracení, zvracení nebo horečka, protože to mohou být příznaky související se zánětem slinivky břišní (pankreatitida) a žlučových cest.

[...]

- Bod 3. Jak se přípravek [název přípravku] užívá

<Vždy <užívejte> <používejte> tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře <nebo lékárníka>. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým <lékařem> <nebo> <lékárníkem>.>

Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu s Vámi lékař probere, co můžete od užívání přípravku {název přípravku} očekávat, kdy a jak dlouho jej potřebujete užívat, kdy máte kontaktovat svého lékaře a kdy budete muset léčbu ukončit (viz také Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek {název přípravku}).

- Bod 3. Jak se přípravek [název přípravku] užívá

...

Jestliže jste užil(a) více přípravku [název přípravku], než jste měl(a), nebo jestliže tobolky užije omylem někdo jiný

...

Předávkování může mít za následek:

...

- poruchu mozku (známou jako toxická leukoencefalopatie)

- Bod 4

Má být doplněn následující nežádoucí účinek s četností **Není známo:**

Porucha postihující chlopeň ve střevě, která může způsobit silnou bolest v horní části břicha (narušená funkce Oddiho svěrače).

- Bod 5. Jak [název přípravku] uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí. **Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam k němu nemají ostatní osoby přístup. Může způsobit závažné poškození nebo úmrtí osobám, kterým nebyl předepsán.**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v únoru 2024
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	7. dubna 2024
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. června 2024