

## **Aneks I**

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

## **Wnioski naukowe**

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

W świetle dostępnych informacji o nadużywaniu dotyczących leków z tej samej klasy terapeutycznej, w tym oksykodonu, oraz na podstawie wielce prawdopodobnego mechanizmu działania, prowadzących do aktualizacji druków informacyjnych dla innych opioidów, komitet PRAC uważa, że wnioski wyciągnięte dla oksykodonu mają zastosowanie również do produktu złożonego, zawierającego stałą dawkę chlorowodorku oksykodonu i paracetamolu. Należy zmienić druki informacyjne, aby uwzględnić aktualizację punktu 4.4 ChPL przez dodanie ostrzeżenia o zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych, w tym o zaburzeniu czynności zwieracza Oddiego, oraz aktualizację punktu 4.8 ChPL przez dodanie działania niepożądanego „zaburzenie czynności zwieracza Oddiego” z częstością występowania „częstość nieznaną. Należy odpowiednio zaktualizować Ulotkę dla pacjenta.

W świetle naukowej zgodności w praktyce medycznej dotyczącej konieczności ustalenia celów leczenia i planu odstawienia, a także edukacji pacjenta na temat ryzyka i objawów zaburzeń wywołanych zażywaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder) przed leczeniem i w trakcie leczenia (Hauser i wsp. 2021, Dowell i wsp. 2016), konieczna jest regularna ponowna ocena, uwzględniająca możliwe zmiany czasie, na poziomie pacjenta, z uwzględnieniem korzyści i ryzyka. W celu dalszego zwiększania świadomości wśród pacjentów i opiekunów Ulotka dla pacjenta została zaktualizowana o objawy OUD w oparciu o kryteria diagnostyczne zaburzeń spowodowanych zażywaniem substancji według DSM-5.

Ponadto dwa duże badania obserwacyjne z USA (Edlund i wsp. 2014) i Wielkiej Brytanii (Bedson i wsp. 2019) wykazały, że większa dawka i dłuższy czas trwania leczenia opioidami wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia OUD. Komitet PRAC uważa, że te dowody dotyczące ogólnie opioidów mają również zastosowanie w przypadku produktów złożonych zawierających stałą dawkę chlorowodorku oksykodonu i paracetamolu.

W odniesieniu do toksycznej leukoencefalopatii w świetle dostępnych danych z piśmiennictwa, obejmujących opisanych 7 przypadków u dorosłych pacjentów, z bliskim związkiem czasowym po przedawkowaniu oksykodonu i (lub) pozytywnym skutkiem odstawienia (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 wniosek dotyczący związku przyczynowego między stosowaniem oksykodonu a toksyczną leukoencefalopatią jako objawem ostrego przedawkowania ma również znaczenie dla produktów złożonych zawierających stałą dawkę chlorowodorku oksykodonu i paracetamolu.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących oksykodonu chlorowodorku z paracetamolem grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancje czynne oksykodonu chlorowodorek i paracetamol pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

## **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

### Sposób podawania

...

### **Cele leczenia i przerwanie stosowania**

**Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym [nazwa własna] należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawek w razie konieczności. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta oksykodonem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio utrzymywać bólu pod kontrolą, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).**

~~Jeśli konieczne jest długotrwałe lub wielokrotne leczenie, należy rozważyć wstrzymanie terapii, a pacjenci powinni być uważnie i regularnie monitorowani.  
W każdym przypadku należy unikać nagłego przerwania leczenia; wskazane może być stopniowe zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.4).~~

...

- Punkt 4.4

### Zaburzenia wywołane używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak oksykodon, może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne. Znane są przypadki jatrogennego uzależnienia po terapeutycznym stosowaniu opioidów.

Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego [nazwa własna] może prowadzić do zaburzeń wywołanych zażywaniem opioidów (OUD, ang. Opioid Use Disorder). **Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD.** Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego [nazwa własna] może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest większe u pacjentów z występowaniem w wywiadzie - osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) - zaburzeń spowodowanych używaniem substancji (w tym z chorobą alkoholową), u osób aktualnie palących tytoń lub u pacjentów z innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie (np. głęboka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

**Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym [nazwa własna] należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia stosowania leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD. W razie wystąpienia tych objawów, należy zalecić pacjentowi skontaktowanie się z lekarzem.**

Będzie konieczne stałe kontrolowanie pacjenta, w celu wykrycia objawów zaburzeń behawioralnych polegających na poszukiwaniu leków (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny).

Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy OUD, należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

.....

- Punkt 4.4

[...]

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

**Oksykodon może powodować zaburzenie czynności i skurcz zwieracza Oddiego, co zwiększa ciśnienie wewnątrz dróg żółciowych i ryzyko wystąpienia objawów ze strony dróg żółciowych i zapalenia trzustki. Z tego powodu oksykodon należy stosować ostrożnie u pacjentów z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych.**

[...]

- Punkt 4.8

#### **Uzależnienie od leków**

**Wielokrotne stosowanie produktu leczniczego [nazwa własna], nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia od leku. Ryzyko uzależnienia od leków może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u danego pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).**

- Punkt 4.8

Poniższe działanie niepożądane (działania niepożądane) należy dodać w **kategorii Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych klasyfikacji układów i narządów** z częstością występowania **częstość nieznaną**:

#### **Zaburzenie czynności zwieracza Oddiego**

- Punkt 4.9

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania należy dodać w następujący sposób:

**Po przedawkowaniu oksykodonu obserwowano toksyczną leukoencefalopatię.**

#### **Ulotka dla pacjenta**

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

*Ostrzeżenia i środki ostrożności*

#### **Tolerancja, uzależnienie i nałóg**

**Lek ten zawiera oksykodon, który jest lekiem opioidowym. Wielokrotne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może spowodować zmniejszenie skuteczności leku**

**(organizm pacjenta przyzwyczajają się do leku, co nazywane jest tolerancją).** Wielokrotne stosowanie leku [nazwa własna] może również prowadzić do uzależnienia, nadużywania i **nałogu**, co może powodować zagrażające życiu przedawkowanie. **Ryzyko tych działań niepożądanych może się zwiększać wraz z dawką i dłuższym czasem stosowania leku.** Jeśli pacjent ma obawy, że może uzależnić się od leku [nazwa produktu], ważne jest, aby skonsultować się z lekarzem.

**Uzależnienie lub nałóg mogą sprawić, że pacjent przestanie kontrolować ilość przyjmowanych leków lub częstość ich przyjmowania. Pacjent może czuć, że musi kontynuować przyjmowanie leków, nawet jeśli nie pomagają one złagodzić bólu.**

**Ryzyko uzależnienia lub popadnięcia w nałóg jest różne u różnych osób. Większe ryzyko uzależnienia od leku [nazwa własna] może dotyczyć osób w następujących sytuacjach:**

- pacjent lub ktoś z jego rodziny kiedykolwiek nadużywał lub był uzależniony od alkoholu, leków na receptę lub nielegalnych narkotyków („nałóg”);
- pacjent jest palaczem tytoniu;
- pacjent miał kiedykolwiek problemy z nastrojem (depresja, stany lękowe lub zaburzenia osobowości) lub był leczony przez psychiatrę z powodu innych chorób psychicznych.

**Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z poniższych objawów podczas przyjmowania leku [nazwa własna], może to świadczyć o uzależnieniu lub nałogu.**

- **Konieczność przyjmowania leku przez okres dłuższy niż zalecany przez lekarza.**
- **Konieczność przyjmowania dawki większej niż zalecana.**
- **Pacjent stosuje lek z powodów innych niż te, dla których został przepisany, na przykład „aby się uspokoić” lub „aby lepiej spać”.**
- **Pacjent podejmował wielokrotne, nieudane próby zakończenia lub kontrolowania stosowania leku.**
- **Po przerwaniu przyjmowania leku pacjent czuje się źle, a po ponownym przyjęciu leku czuje się lepiej („efekty odstawienia”).**

**Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien skonsultować się z lekarzem, w celu omówienia najlepszego dla siebie sposobu leczenia, w tym zdecydować, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku i jak to zrobić bezpiecznie (patrz punkt 3, Przerwanie przyjmowania leku [nazwa własna]).**

• Punkt 2

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku [nazwa własna] należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta:

- **występuje zapalenie trzustki (mogące powodować silny ból brzucha i pleców), dolegliwości dotyczące pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych;**
- **występuje kolkowy ból brzucha lub dyskomfort;**

[...]

**Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi silny ból w górnej części brzucha, mogący promieniować do pleców, nudności, wymioty lub gorączka, ponieważ mogą to być objawy związane ze stanem zapalnym trzustki (zapalenie trzustki) i dróg żółciowych.**

[...]

- 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 w jego trakcie lekarz omówi z pacjentem, czego może się spodziewać po stosowaniu leku [nazwa własna], kiedy i jak długo należy go przyjmować, kiedy należy skontaktować się z lekarzem i kiedy należy lek odstawić (patrz także punkt Przerwanie przyjmowania leku [nazwa własna]).**

- Punkt 3. Jak przyjmować lek [nazwa własna]

...

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku [nazwa własna] lub przypadkowe połknięcie kapsułek pacjenta przez inną osobę

...

Przedawkowanie może prowadzić do:

...

**- zaburzenia mózgu (znanego jako toksyczna leukoencefalopatia)**

- Punkt 4

Poniższe działanie niepożądane należy dodać z częstością występowania **częstość nieznana:**

**Zaburzenie dotyczące zastawki w jelitach, mogące powodować silny ból w górnej części brzucha (zaburzenia czynności zwieracza Oddiego).**

- Punkt 5. Jak przechowywać lek [nazwa własna]

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. **Lek ten należy przechowywać w zamkniętym i bezpiecznym miejscu, do którego inne osoby nie mają dostępu. Może on powodować poważne szkody i być śmiertelny dla osób, którym nie został przepisany.**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**



**Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lutym 2024 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	7. kwietnia 2024 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6. czerwca 2024 r.