

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Oxycodon+Naloxon G.L, przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechniania choroby

Chociaż ból – w tym ostry ból – jest bardzo powszechnym objawem, dane dotyczące liczby ludzi w danej populacji, którzy odczuwają ból są niespójne. Na przykład, szacunki określające liczbę osób cierpiących z powodu przewlekłego bólu są bardzo zróżnicowane i zazwyczaj wynoszą między 10, a 30% dorosłej populacji, chociaż istnieją również doniesienia wahające się od 2 do 50%. Tak ogromna rozbieżność danych może odzwierciedlać prawdziwe różnice pomiędzy badanymi populacjami, ale również zastosowanie różnych definicji i klasyfikacji przewlekłego bólu, na przykład czas jego trwania jako więcej niż trzy miesiące lub więcej niż sześć miesięcy oraz różnice w metodach oceny bólu.

Zespół niespokojnych nóg jest częstym zaburzeniem układu nerwowego. Objawy polegają na nagłej potrzebie poruszania nogami lub rękami, jak również inne odczucia, np. mrowienie i drętwienie. Objawy te zazwyczaj nasilają się w nocy i mogą być przyczyną zaburzeń snu. Zespół niespokojnych nóg występuje w postaci od łagodnej do bardzo ciężkiej; w zależności od częstości występowania objawów i ich nasilenia.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Dla wskazania: ostry ból

Obowiązujące obecnie standardy leczenia bólu

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w celu leczenia bólu zaleca „drabinę analgetyczną”:

W przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych, leki doustne należy podawać w następującym porządku:

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne jak diklofenak czy ibuprofen, grupa leków, które zapewniają uśmierzanie bólu, obniżenie gorączki i zmniejszenie stanu zapalnego,
- Następnie, jeśli konieczne, łagodne leki narkotyczne (opioidy),
- Następnie silne leki narkotyczne (opioidy) jak morfina czy oksykodon.

Takie trzystopniowe podejście jest skuteczne u większości pacjentów.

Jeśli produkt leczniczy mieści się w wachlarzu terapeutycznym

Oksykodon jest silnym lekiem przeciwbólowym i stosowany jest wyłącznie w leczeniu silnego bólu, który nie może być skutecznie leczony za pomocą innych produktów leczniczych. Nalokson dodany jest do tego produktu leczniczego w celu złagodzenia zapać spowodowanych działaniem oksykodonu na układ trawienny.

Substancje czynne oksykodon i nalokson użyte są w składzie leku w stosunku 2:1.

Dla wskazania: zespół niespokojnych nóg

Podmiot odpowiedzialny produktu referencyjnego zbadał skuteczność i bezpieczeństwo połączenia oksykodonu z naloksonem, stosowanego w leczeniu bardzo ciężkiego zespołu niespokojnych nóg o nieustalonej etiologii u pacjentów, u których dotychczasowe leczenie nie przynosiło poprawy. Wyniki badań wykazały, że połączenie to jest bardzo skuteczne w leczeniu objawów związanych z zespołem niespokojnych nóg.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Patrz część VI: VI.2.4 Istotne brakujące informacje.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne znane czynniki ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zaparcie	Zaparcie to osłabienie ruchów jelit. Zaparcie jest częstym działaniem niepożądanym podczas leczenia z zastosowaniem silnych leków przeciwbólowych jak oksykodon. Jednak działanie to jest ograniczone przez połączenie z naloksonem.	Należy poinformować pacjenta, że odpowiednie odżywianie i spożycie płynów jest konieczne w celu zapobiegania zaparciom. Połączenie naloksonu i oksykodonu zmniejsza częstość i nasilenie zaparć.
Biegunka	Biegunka jest wymieniana jako częste działanie niepożądane dla tego leku w leczeniu bólu. Działanie to może być wynikiem zmiany z innego opioidowego leku przeciwbólowego, który powoduje zaparcie mimo zastosowania połączenia oksykodonu z naloksonem. Inną przyczyną może być reakcja nietolerancji na którykolwiek ze składników leku.	Konieczne jest dawkowanie, w pełni zgodne z ulotką dla pacjenta oraz dokładna obserwacja pacjenta. Pacjent powinien poinformować lekarza o występującej u niego jakiegokolwiek nietolerancji na pożywienie lub leki.
Reakcje związane z odstawieniem w przypadku uzależnienia od oksykodonu (Uzależnienie od leku i objawy z odstawienia)	Zależność fizyczna jest częsta w przypadku stosowania silnych leków przeciwbólowych (nie jest to równoważne z uzależnieniem). Nagłe odstawienie tych leków spowoduje wystąpienie objawów z odstawienia. Takie reakcje z odstawienia mogą również wystąpić po nagłym zmniejszeniu dawki opioidów po przewlekłym stosowaniu. Objawy z odstawienia mogą obejmować niepokój ruchowy, łzawienie oczu, katar, ziewanie, pocenie się, dreszcze, ból mięśni, rozszerzenie źrenic, nieregularne bicie serca, rozdrażnienie, niepokój, ból pleców, ból stawów, osłabienie, skurcze brzucha, bezsenność, nudności, anoreksję, wymioty, biegunkę, zwiększenie ciśnienia krwi, prędkości oddechu lub rytmu serca. Objawy te mogą wystąpić po 8 – 16 godzinach od ostatniej dawki i mogą trwać aż do 72 godzin lub dłużej.	U pacjentów, którzy nie potrzebują już stosowania tego produktu leczniczego, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów z odstawienia.
Powolne i płytkie oddychanie lub zatrzymanie oddychania (Depresja oddechowa)	Nasilenie zaburzeń oddychania spowodowanych silnymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak oksykodon, może wahać się od spowolnienia oddechu do zatrzymania oddechu. Zaburzenia te mogą zagrażać życiu i prowadzić do zgonu.	Konieczne jest dokładne dawkowanie, zgodne z ulotką dla pacjenta oraz dokładna obserwacja pacjenta.
Przyjęcie zbyt dużej dawki tego leku (Przedawkowanie)	Mogą wystąpić następujące objawy: szpilkowate źrenice (zwięźlenie źrenic), zaburzenia oddechowe (depresja oddechowa), osłabienie mięśni	Konieczne jest dokładne dawkowanie, zgodne z ulotką dla pacjenta oraz dokładna obserwacja pacjenta.

	szkieletowych i spadek ciśnienia krwi. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić: zapaść krążeniowa, bezruch umysłowy i motoryczny (odrętwienie), śpiączka, spowolnienie rytmu serca oraz nagromadzenie płynu w płucach (nie kardiogeny obrzęk płuc). Istnieją doniesienia o zgonach związanych z przedawkowaniem oksykodonu.	
Nieprawidłowy sposób podania (Błędy medyczne)	Nieprawidłowy sposób podania tabletek o przedłużonym uwalnianiu (np. dzielenie, łamanie, rozgryzanie lub kruszenie) powoduje szybsze uwalnianie się substancji czynnej i wchłanianie potencjalnie groźnej dla zdrowia dawki oksykodonu.	Konieczne jest dokładne dawkowanie, zgodne z ulotką dla pacjenta oraz dokładna obserwacja pacjenta.

Istotne potencjalne czynniki ryzyka

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Stale lub sporadyczne, zamierzone, nadmierne używanie opioidów, któremu towarzyszą szkodliwe skutki fizyczne bądź psychiczne. (Nadużywanie leków, nieprawidłowe użycie i stosowanie niezgodne ze wskazaniami)	Oksykodon, tak jak inne opioidy ma potencjał uzależniający. Nadużywanie leku to samodzielne podawanie leku w celu zmiany stanu świadomości. Jest to zamierzone zastosowanie leku. Oxycodon + Naloxon G.L., tabletki o przedłużonym uwalnianiu działają ponad 12 godzin. Jeśli tabletki zostaną pokruszone, rozpuszczone lub rozgryzione, całkowita dawka substancji czynnej może zostać wchłonięta szybko przez organizm. Nie należy nigdy wstrzykiwać leku w takiej postaci. Może to być niebezpieczne i powodować ciężkie zaburzenia jak w przypadku przedawkowania, co może prowadzić do zgonu.
Potencjalnie szkodliwe działanie u pacjentów z zaburzeniami wątroby lub nerek (Zwiększone ryzyko zespołu z odstawienia lub przedawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek)	Oksykodon metabolizowany jest wolniej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Może to powodować powstanie większego stężenia we krwi, co z kolei może prowadzić do wystąpienia objawów przedawkowania i zespołu z odstawienia.
Wzrost wartości w testach wątrobowych, które zwykle nie prowadzą do wystąpienia żadnych objawów, ani cięższych zaburzeń wątroby (Zaburzenia czynności wątroby)	Wyniki testów wątrobowych mogą przekraczać zalecane normy. Może to być związane z leczeniem z zastosowaniem oksykodonu/naloksonu. Jednak istnieją współistniejące choroby jak np. nadmierne spożywanie alkoholu, przewlekłe choroby wątroby, zakażenia wątroby, leczenie innymi lekami lub uwarunkowania genetyczne lub środowiskowe, które mogą przyczyniać się do zmian w czynności wątroby. Nie ma dowodów łączących stosowanie oksykodonu/naloksonu z jakąkolwiek chorobą wątroby lub trwałym uszkodzeniem wątroby.

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u pacjentów poniżej 18 lat (Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat)	Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Z tego powodu oksykodon nie jest zalecany u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. W zależności od wieku i masy ciała, ryzyko przedawkowania u młodszych dzieci może wzrastać.
Stosowanie u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią (Stosowanie u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią)	Doświadczenie w stosowaniu oksykodonu/naloksonu podczas ciąży u ludzi jest niewystarczające i nie pozwala na ostateczną ocenę. U noworodków matek przyjmujących przez dłuższy czas oksykodon, po urodzeniu może rozwinąć się zespół z odstawienia (np. rozdrażnienie, nadaktywność, nieprawidłowy rytm snu, płacz o wysokich tonach, drżenie, wymioty, utrata wagi, niemożność przybierania na wadze). Oksykodon i nalokson przenikają barierę łożyska. Oksykodon został wykryty w mleku matek. W związku z powyższym, oksykodon/nalokson nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią chyba, że na wyraźne polecenie lekarza.
Stosowanie przez okres dłuższy niż 12 miesięcy w leczeniu zespołu niespokojnych nóg (Leczenie przewlekłe (>12 miesięcy) w zespole niespokojnych nóg)	Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oksykodonu/naloksonu w ciężkim zespole niespokojnych nóg przez okres dłuższy niż 12 miesięcy są ograniczone.
Przepis dotyczący wskazań nieobjętych informacjami o produkcie (Stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi)	Istnieją ograniczone dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania oksykodonu naloksonu we wcześniej nieleczonym, ciężkim zespole niespokojnych nóg lub w umiarkowanych postaciach zespołu niespokojnych nóg.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta są zawarte w Module 1.3.1 niniejszego wniosku. Ten lek nie posiada dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian w Planie Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym

Data i wersja dokumentu dotyczącego znaczących zmian w RMP	Nowe zagrożenia bezpieczeństwa (dodane/usunięte/zmienione)	Nowe badanie (dodane/zakończone)	Podsumowanie zmian w działalności związanej z minimalizacją ryzyka*
11/12/2015 Wersja 01	<p><u>Istotne znane czynniki ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zaparcie - Biegunka - Zespół z odstawienia - Depresja oddechowa <p><u>Istotne potencjalne czynniki ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przypadkowe przedawkowanie - Nadużywanie leku - Uzależnienie psychiczne - Ciężkie objawy ze strony wątroby <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat - Stosowanie u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią - Stosowanie przewlekłe w zespole niespokojnych nóg - Stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi w zespole niespokojnych nóg 	Nie dotyczy	Pierwsza wersja
26/01/2016 Wersja 01.01	Aktualizacja ze względu na regulacyjne zmiany formalne (dodana dodatkowa moc produktu, aktualne informacje o produkcie dodane w Załączniku 2)	Brak	Brak
29/08/2016 Wersja 02	<p><u>Istotne znane czynniki ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zaparcie - Biegunka 	Brak	Aktualizacja według wymagań RMS (dzień 70 PrAR) dla procedury nr: DE / H

	<ul style="list-style-type: none"> - Zespół z odstawienia - Depresja oddechowa - Przedawkowanie - Błąd medyczny <p><u>Istotne potencjalne czynniki ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nadużywanie leków, nieprawidłowe użycie i stosowanie niezgodne ze wskazaniami - Zaburzenia czynności wątroby - Zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu z odstawienia lub przedawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Stosowanie u pacjentów < 18 lat - Stosowanie u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią - Stosowanie długoterminowe (> 12 miesięcy) w zespole niespokojnych nóg - Stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi 		/ 4650
20/02/2017 Wersja 02.01	Specyfikacja dotycząca bezpieczeństwa bez zmian	Brak	Aktualizacja w punktach: CZĘŚĆ I: Dodany produkt (DE/H/4652) CZĘŚĆ IV: Zmiany w celu dostosowania do języka potocznego (VI.2.4)