

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за оксикодонов хидрохлорид/парацетамол, научните заключения са, както следва:

Дисфункцията на сфинктера на Oddi може да включва жлъчния сфинктер и/или сфинктера на панкреаса, което може да доведе до съответно разширен общ жлъчен канал и/или разширен канал на панкреаса (McLoughlin *et al.* 2007, Afghani *et al.* 2017). Поради това настоящото предупреждение относно хепатобилиарни нарушения в КХП на оксикодон/парацетамол трябва да бъде променено, като се премахне „...което повишава интрабилиарното налягане...“. Не е необходима промяна на листовката, тъй като предупреждение за повишено интрабилиарно налягане не е включено в листовката.

Опиоид-индуцирана хипералгезия (ОИХ) е описана като парадоксален отговор, при което приложението на опиоиди индуцира по-скоро повишаване на болковата чувствителност, отколкото аналгетичен ефект. Въпреки че точните механизми на ОИХ все още не са ясни, редица данни силно подкрепят участието на активацията на аминокиселинни рецептори, като N-метил-D-аспартатния рецептор (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR), в този феномен. Скорошни неклинични наблюдения (Han *et al.*, 2024) показват, че ОИХ може да бъде предизвикана от хиперполяризационно-активирани, цикличен нуклеотид-зависими (HCN2) йонни канали в периферни ноцицептори. Вече е установена причинно-следствена връзка между оксикодон и хипералгезия. Този въпрос се счита за значим и за комбинацията с фиксирани дози (КФД) оксикодон/парацетамол).

Зависимостта и пристрастяването са важни рискове при оксикодон и все още представляват повод за притеснение в ЕС/ЕИП. Няколко публикувани проучвания от литературата потвърждават нарастващата употреба на лекарства, съдържащи опиоиди, в ЕС/ЕИП, въпреки че тенденциите в отделните държави членки се различават (напр. Kalkman *et al.* 2019, Häuser *et al.* 2020, Pierce *et al.* 2021). Получени са сигнали за проблематична дългосрочна употреба и/или приемане на високи дози опиоид в ЕС (напр. Ellerbroek *et al.* 2024, Schrader *et al.* 2024, Vincent *et al.* 2024). В скорошно кръстосано проучване в Нидерландия (напр. Jansen-Groot Koerkamp *et al.* 2024) сред общопрактикуващите лекари и фармацевтите в аптеки от открит тип, повечето от отговорилите се съгласяват, че се използват прекалено много опиоиди при лечение на хронична немалигнена болка и че съществуват съображения относно потенциала за пристрастяване на опиоидите. Също така има данни, предполагащи, че в някои държави от ЕС/ЕИП се наблюдава повишение на вредата, свързана с опиоиди (напр. di Gaudio *et al.* 2021, Häuser *et al.* 2020, Pierce *et al.* 2021). Това съображение за оксикодон, довело до актуализация на листовката при наскоро завършилата процедура по PSUSA за оксикодон самостоятелно (PSUSA-00002254-202404), се отнася и за КФД оксикодонов хидрохлорид/парацетамол.

PRAC заключава, че продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи оксикодон/парацетамол, трябва да бъде изменена съответно.

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за оксикодонов хидрохлорид/парацетамол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) оксикодонов хидрохлорид/парацетамол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh препоръчва промяна в условията на разрешението(ята) за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Предупреждението трябва да бъде изменено, както следва:

Хепатобилиарни нарушения

Оксикодон може да предизвика дисфункция и спазъм на сфинктера на Oddi, което ~~повишава интрабилиарното налягане и~~ увеличава риска от свързани с жлъчните пътища симптоми и панкреатит. Поради това оксикодон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с панкреатит и заболявания на жлъчните пътища.

- Точка 4.8

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да бъде(ат) добавена(и) към СОК „Нарушения на нервната система“ в категория „с неизвестна честота“

Хипералгезия

Листовка

- Точка 2

Трябва да се добави предупреждение, оградено с черна рамка, точно под подзаглавието „Поносимост, зависимост и пристрастяване“, както следва:

Поносимост, зависимост и пристрастяване

Това лекарство съдържа оксикодон, който е опиоид. То може да доведе до зависимост и/или пристрастяване.

Това лекарство съдържа оксикодон, който е опиоидно лекарство. Многократната употреба и т.н.

- Точка 4

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да бъде(ат) добавена(и) в категория „с неизвестна честота“:

необичайно повишена чувствителност към болка

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	януари 2025 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	16 март 2025 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	15 май 2025 г.