

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

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

Dysfunkce Oddiho svěrače se může týkat žlučového a/nebo pankreatického svěrače, což může vést k dilataci společného žlučovodu a/nebo dilataci pankreatického vývodu (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). Současné upozornění týkající se poruchy jater a žlučových cest v SmPC oxykodonu/paracetamolu proto vyžaduje úpravu, a to odstraněním „...zvýšit intrabiliární tlak...“. Příbalovou informaci (PIL) není třeba měnit, protože PIL neobsahuje odkaz na zvýšený intrabiliární tlak.

Opioidy indukovaná hyperalgezie (OIH) se popisuje jako paradoxní reakce, při které podávání opioidů vyvolává spíše zvýšení citlivosti na bolest než analgetický účinek. I když přesné mechanismy OIH nejsou dosud jasné, několik důkazů silně podporuje zapojení aktivace receptorů aminokyselin, jako je N-methyl-D-aspartátový receptor (NMDAR), do tohoto jevu. Nedávná neklinická pozorování (Han a kol., 2024) ukazují, že by OIH mohla být vyvolána hyperpolarizací aktivovanými iontovými kanály řízenými cyklickými nukleotidy (HCN2) v periferních nociceptorech. Příčinná souvislost mezi oxykodonem a hyperalgezií již byla prokázána. Domníváme se, že tato problematika má význam i pro fixní dávkovou kombinaci oxykodon/paracetamol.

Závislost a návyk jsou významnými riziky oxykodonu a v EU/EHP nadále vyvolávají obavy. Z literatury lze uvést několik publikovaných studií, které potvrzují nárůst užívání léčivých přípravků obsahujících opioidy v EU/EHP, ačkoli trendy se mohou v jednotlivých členských státech lišit (např. Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). V EU existují signály o problematickém chronickém užívání a/nebo užívání vysokých dávek opioidů (např. Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024). V nedávné průřezové dotazníkové studii v Nizozemsku (např. Jansen-Groot Koerkamp et al. 2024) se mezi praktickými lékaři a lékárníky z veřejných lékáren většina respondentů shodla na tom, že se při léčbě chronické nenádorové bolesti používá příliš mnoho opioidů a že existují obavy z návykového potenciálu opioidů. Existují rovněž důkazy naznačující, že v některých zemích EU/EHP dochází k nárůstu poškození souvisejících s opioidy (např. di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Tyto úvahy ohledně oxykodonu, které vedly k aktualizaci příbalové informace v nedávno dokončeném postupu PSUSA pro jednosložkový oxykodon (PSUSA-00002254-202404), mají význam i pro fixní dávkovou kombinaci oxykodon-hydrochlorid/paracetamol.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u léčivých přípravků obsahujících oxykodon/paracetamol mají být odpovídajícím způsobem změněny.

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 léčivého přípravku obsahujícího / 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 ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění má být změněno takto:

Poruchy jater a žlučových cest

Oxykodon může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím ~~zvýšit intrabiliární tlak a~~ zvýšit riziko příznaků postihujících žlučové cesty a pankreatitidy. Proto se musí oxykodon podávat s opatrností pacientům s pankreatitidou a onemocněním žlučových cest.

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy nervového systému“ s frekvencí „není známo“ nutno doplnit následující nežádoucí účinek:

Hyperalgezie

Příbalová informace

- Bod 2

Přímo pod nadpis „Tolerance, závislost a návyk“ má být doplněno následující varování v černém rámečku:

Tolerance, závislost a návyk

Tento přípravek obsahuje oxykodon, což je opioid. Může způsobit závislost a/nebo návyk.

Tento přípravek obsahuje oxykodon, což je opioid. Opakované užívání atd.

- Bod 4

Do části s frekvencí výskytu „není známo“ nutno doplnit následující nežádoucí účinek:

abnormalně zvýšená citlivost na bolest

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2025
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	16. března 2025
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	15. května 2025