

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for oxycodonhydrochlorid/paracetamol er de videnskabelige konklusioner følgende:

Dysfunktion i sphincter Oddi kan involvere den biliære sphincter og/eller den pankreatiske sphincter, hvilket kan føre til henholdsvis en dilateret ductus biliaris communis og/eller en dilateret ductus pancreaticus (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). Den nuværende advarsel vedrørende lever- og galdevejssygdomme i oxycodon/paracetamols produktresumé kræver derfor en ændring ved at fjerne "...øge trykket i galdevejene...". Det er ikke nødvendigt at ændre indlægssedlen, eftersom en henvisning til forhøjet tryk i galdevejene ikke er inkluderet i indlægssedlen.

Opioidinduceret hyperalgesi (OIH) er blevet beskrevet som et paradoksalt respons, hvorved opioidadministration inducerer en øget smertefølsomhed snarere end en analgetisk virkning. Selvom de nøjagtige mekanismer for OIH stadig ikke er klarlagte, er der flere stærke beviser for implikationen af aktivering af aminosyrereceptorer, såsom N-methyl-D-aspartatreceptoren (NMDAR), i dette fænomen. Nylige non-kliniske observationer (Han et al., 2024) viser, at OIH kan være drevet af hyperpolarisationsaktiverede, cykliske nukleotidgatede (HCN2) ionkanaler i perifere nociceptorer. Et kausalt forhold mellem oxycodon og hyperalgesi er allerede klarlagt. Dette problem anses også for at have relevans for fastdosiskombinationen (FDC) af oxycodon/paracetamol.

Afhængighed og misbrug er vigtige risici ved oxycodon og er fortsat et problem i EU/EØS. I litteraturen bekræfter adskillige offentliggjorte undersøgelser et stigende forbrug af opioidholdige lægemidler i EU/EØS, selvom tendenserne kan variere for de enkelte medlemsstater (f.eks. Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Der er tegn på problematisk kronisk og/eller højdosis brug af opioider i EU (f.eks. Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024). I en nylig tværsnitsundersøgelse i Holland (f.eks. Jansen-Groot Koerkamp et al. 2024) blandt praktiserende læger og lokale farmaceuter var størstedelen af respondenterne enige i, at der anvendes for mange opioider til behandling af kroniske, ikke-maligne smerter, og at der er bekymringer vedrørende opioiders potentiale for afhængighedsdannelse. Der foreligger desuden evidens, som tyder på, at der i visse EU/EØS-lande er en stigning i opioidrelateret skade (f.eks. di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Denne overvejelse for oxycodon, hvilket førte til en opdatering af indlægssedlen i den nyligt gennemførte PSUSA-procedure for oxycodone som monokomponent (PSUSA-00002254-202404), er også relevant for oxycodonhydrochlorid/paracetamol FDC.

PRAC'en konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, som indeholder oxycodon/paracetamol, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for oxycodonhydrochlorid/paracetamol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder oxycodonhydrochlorid/paracetamol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

En advarsel skal ændres som følger:

Lever og galdeveje

Oxycodon kan forårsage dysfunktion af og spasme i sphincter Oddi og derved øge trykket i galdevejene samt øge risikoen for galdevejssymptomer og pankreatitis. Derfor skal oxycodon administreres forsigtigt hos patienter med pankreatit og galdevejssygdomme.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Nervesystemet med hyppigheden Ikke kendt:

Hyperalgesi

Indlægsseddel

- Punkt 2

En advarsel i et sort felt skal tilføjes umiddelbart under deloverskriften 'Tolerance samt fysisk og psykisk afhængighed' som følger:

Tolerance samt fysisk og psykisk afhængighed

Dette lægemiddel indeholder oxycodon, som er et opioid. Det kan forårsage fysisk og/eller psykisk afhængighed.

Dette lægemiddel indeholder oxycodon, hvilket er et opioidlægemiddel. Gentagen brug osv.

- Punkt 4

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes med hyppigheden Ikke kendt:

unormalt øget smertefølsomhed

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2025
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	16/03/2025
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	15/05/2025