

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za oksikodonklorid/paracetamol, znanstveni zaključci su sljedeći:

Disfunkcija Oddijevog sfinktera može uključivati sfinkter glavnog žučovoda i/ili sfinkter gušteračnog voda, što može dovesti do dilatacije glavnog žučovoda i/ili dilatacije gušteračnog voda (McLoughlin i sur. 2007., Afghani i sur. 2017.). Stoga je u sažetku opisa svojstava lijeka za oksikodon/paracetamol postojeće upozorenje koje se odnosi na poremećaje jetre i žuči potrebno izmijeniti uklanjanjem teksta „...čime se povećava intrabilijarni tlak...”. Uputu o lijeku nije potrebno mijenjati jer ona ne uključuje tekst koji se odnosi na povećan intrabilijarni tlak.

Hiperalgezija izazvana opioidima (HIO) opisana je kao paradoksalni odgovor pri kojem primjena opioida izaziva povećanje osjetljivosti na bol, a ne analgetski učinak. Iako točni mehanizmi HIO-a još uvijek nisu jasni, nekoliko dokaza snažno podupire implikaciju aktivacije receptora aminokiselina kao što je N-metil-D-aspartat receptor (NMDAR) u ovom fenomenu. Nedavna neklinička opažanja (Han i sur., 2024.) pokazuju da HIO mogu potaknuti ionski kanali aktivirani hiperpolarizacijom i upravljani cikličkim nukleotidima (engl. *hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated*, HCN2) u perifernim nociceptorima. Već je utvrđena uzročna povezanost između oksikodona i hiperalgezije. Smatra se da je ovo pitanje relevantno i za fiksnu kombinaciju oksikodona/paracetamola.

Ovisnost je i dalje važan rizik kod primjene oksikodona i ostaje pitanje koje izaziva zabrinutost u EU-u/EGP-u. U literaturi je objavljeno nekoliko ispitivanja koja potvrđuju povećanu uporabu lijekova koji sadrže opioide u EU-u/EGP-u, iako trendovi mogu varirati po pojedinim državama članicama (npr. Kalkman i sur. 2019., Häuser i sur. 2020., Pierce i sur. 2021.). U EU-u su zabilježeni signali problematične kronične uporabe opioida i/ili uporabe visokih doza opioida (npr. Ellerbroek i sur. 2024., Schrader i sur. 2024., Vincent i sur. 2024.). U nedavnom presječnom anketnom ispitivanju provedenom u Nizozemskoj (npr. Jansen-Groot Koerkamp i sur. 2024.) među liječnicima opće prakse i javnim ljekarnicima, većina ispitanika složila se u svojim odgovorima da se previše opioida upotrebljava za liječenje kronične nemaligne boli i da postoji zabrinutost zbog ovisničkog potencijala opioida. Također, u nekim zemljama EU-a/EGP-a postoje dokazi koji upućuju na porast štetnih posljedica povezanih s opioidima (npr. di Gaudio i sur. 2021., Häuser i sur. 2020., Pierce i sur. 2021.). Ovo razmatranje za oksikodon, koje je dovelo do ažuriranja upute o lijeku u nedavno završenom PSUSA postupku za monokomponentu oksikodona (PSUSA-00002254-202404), također je relevantno i za fiksnu kombinaciju oksikodonklorida/paracetamola.

PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže oksikodon/paracetamol.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za oksikodonklorid/paracetamol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) oksikodonklorid/paracetamol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje je potrebno izmijeniti kako slijedi:

Poremećaji jetre i žuči

Oksikodon može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijevog sfinktera, čime se povećava intrabilijarni tlak i povećava jući time rizik od pojave simptoma povezanih sa žučnim sustavom i pankreatitisom. Stoga se oksikodon mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s pankreatitisom i bolestima žučnog sustava.

- Dio 4.8

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati pod „Poremećaji živčanog sustava” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „nepoznato”:

Hiperalgezija

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Crni okvir upozorenja potrebno je dodati odmah ispod podnaslova „Tolerancija i ovisnost”, kako slijedi:

Tolerancija i ovisnost

Ovaj lijek sadrži oksikodon koji je opioid. Oksikodon može uzrokovati ovisnost.

Ovaj lijek sadrži oksikodon koji je opioidni lijek. Ponavljana primjena itd.

- Dio 4.

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati s učestalošću „nepoznato”:

abnormalno povećana osjetljivost na bol

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2025.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	16. ožujka 2025.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	15. svibnja 2025.