

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az oxikodon-hidroklorid/paracetamolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az Oddi-sphincter diszfunkciója érintheti a biliaris és/vagy a pancreassphinctert, ami a közös epevezeték és/vagy a hasnyálmirigy-vezeték tágulatához vezethet (McLoughlin és mtsai, 2007; Afghani és mtsai, 2017). Ezért az oxikodon/paracetamol alkalmazási előírásában a máj- és epebetegségekre vonatkozó jelenlegi figyelmeztetés módosítása szükséges, az „...az intrabiliaris nyomás fokozódásához és...” szövegrész elhagyásával. A betegtájékoztatót nem szükséges módosítani, mivel a betegtájékoztató nem tartalmaz utalást a megemelkedett intrabiliaris nyomásra.

Az opioid-indukált hyperalgesiát (OIH) ellentmondásos reakcióként írták le, mely során az opioid alkalmazása fokozza a fájdalomérzékenységet ahelyett, hogy analgetikus hatást fejtene ki. Noha az OIH pontos mechanizmusa ezidáig nem ismert, több bizonyíték is nyomatékosan alátámasztja azt a feltételezést, miszerint olyan aminosav-receptorok aktiválódnak e jelenség során, mint pl. az N-metil-D-aszpartát receptora (NMDAR). Nemrégiben közölt nemklinikai megfigyelések (Han és mtsai, 2024) alapján az OIH hátterében a perifériás nociceptorokon található, hyperpolarizáció-aktivált, ciklikus nukleotid által kapuzott (HCN2) ioncsatornák működése állhat. Az oxikodon és a hyperalgesia közötti ok-okozati összefüggést már megállapították. Ennek a problémának vélhetően az oxikodon/paracetamol rögzített dóziskombinációjának (fixed dose combination, FDC) alkalmazásakor is van jelentősége.

Az oxikodon fontos kockázata a dependencia és az addikció; ezek az EU/EGT-ben továbbra is aggodalomra adnak okot. Több, a szakirodalomban közzétett vizsgálat is megerősíti, hogy az opioidtartalmú gyógyszerek alkalmazása növekedett az EU/EGT-ben, bár a tendenciák tagállamonként eltérőek lehetnek (pl. Kalkman és mtsai, 2019; Häuser és mtsai, 2020; Pierce és mtsai, 2021). Az EU-ban már megfigyelhetők a problémás, krónikus és/vagy nagy dózisú opioidalkalmazásra utaló szignálok (pl. Ellerbroek és mtsai, 2024; Schrader és mtsai, 2024; Vincent és mtsai, 2024). Nemrégiben Hollandiában végeztek egy keresztmetszeti, kérdőíves felmérést (Jansen-Groot Koerkamp és mtsai, 2024) háziorvosok és közforgalomban dolgozó gyógyszerészek körében. A válaszadók többsége egyetértett azzal, hogy a betegek túl sokféle opioidot használnak a krónikus, nem rosszindulatú daganat okozta fájdalom kezelésére, és hogy az opioidok addiktív potenciálja aggodalomra ad okot. Arra utaló bizonyítékok is vannak, hogy egyes EU/EGT-országokban növekszik az opioidalkalmazással összefüggő egészségkárosodások száma (pl. di Gaudio és mtsai, 2021; Häuser és mtsai, 2020; Pierce és mtsai, 2021). Az oxikodonra vonatkozó jelenlegi megfontolásnak, mely a nemrégiben befejezett PSUSA-eljárás (PSUSA-00002254-202404) során az oxikodon-monokomponens betegtájékoztatójának módosítását eredményezte, az oxikodon-hidroklorid/paracetamol FDC vonatkozásában is van jelentősége.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az oxikodon/paracetamol tartalmú gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az oxikodon-hidroklorid/paracetamol kombinációra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az oxikodon-hidroklorid/paracetamol hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Egy figyelmeztetést a következőképpen kell módosítani:

Máj- és epebetegségek

Az oxikodon az Oddi-sphincter diszfunkcióját és spasmusát okozhatja, ami az ~~intrabiliaris nyomás fokozódásához és az~~ epeúti tünetek, valamint a pancreatitis kockázatának növekedéséhez vezethet. Az oxikodon alkalmazásakor ezért körültekintően kell eljárni a pancreatitisben, illetve az epeúti betegségekben szenvedő betegeknél.

- 4.8 pont

A következő mellékhatás(oka)t kell hozzáadni az „Idegrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszer-kategóriához „Nem ismert” gyakorisággal:

Hyperalgesia

Betegtájékoztató

- 2. pont

Közvetlenül a „Hozzászokás, függőség és addikció” alcím alá, fekete szegéllyel kell beilleszteni a következő figyelmeztetést:

Hozzászokás, függőség és addikció

Ez a gyógyszer oxikodont tartalmaz, amely egy opioid hatóanyag. Gyógyszerfüggőséget és/vagy addikciót (súlyos, fizikai és pszichés függőséget) okozhat.

Ez a gyógyszer oxikodont tartalmaz, amely egy opioid gyógyszer. Az opioid fájdalomcsillapítók ismétlődő alkalmazása stb.

- 4. pont

A következő mellékhatás(oka)t kell hozzáadni „Nem ismert” gyakorisággal:

rendellenesen fokozott fájdalomérzékenység

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2025. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2025. március 16.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2025. május 15.