

## **I pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par oksikodona hidrohlorīda/paracetamola periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Odi sfinktera disfunkcija var ietvert žultsvada sfinktera un/vai aizkuņģa dziedzera izvada sfinktera disfunkciju, kas var attiecīgi izraisīt kopējā žultsvada paplašināšanos un/vai aizkuņģa dziedzera izvada paplašināšanos (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). Tāpēc pašreizējais brīdinājums oksikodona/paracetamola zāļu aprakstā par aknu un žults izvades sistēmas traucējumiem ir jāmaina, svītrojot vārdus "paaugstinot intrabiliāro spiedienu". Lietošanas instrukciju (LI) nav nepieciešams mainīt, jo tajā nav iekļautas atsauces uz paaugstinātu intrabiliāro spiedienu.

Opioīdu izraisīta hiperalgēzija (OIH) ir aprakstīta kā paradoksāla reakcija, kad opioīdu lietošana izraisa jutības pret sāpēm palielināšanos, nevis analgētisku iedarbību. Lai gan precīzi OIH mehānismi joprojām nav skaidri, vairāki pierādījumi pārliecinoši apstiprina aminoskābju receptoru, piemēram, N-metil-D-aspartāta receptora (NMDAR), aktivizācijas saistību ar šo reakciju. Nesenie neklīniski novērojumi (Han et al., 2024) liecina, ka OIH var izraisīt hiperpolarizācijas aktivizēti, ciklisko nukleotīdu vadīti (HCN2) jonu kanāli perifērajos nociceptoros. Cēloņsakarība starp oksikodonu un hiperalgēziju ir jau konstatēta. Tiek uzskatīts, ka šis jautājums ir svarīgs arī attiecībā uz oksikodona/paracetamola fiksētās devas kombināciju.

Oksikodona izraisītā atkarība un vielu ļaunprātīga lietošana ir nozīmīgs oksikodona risks un joprojām rada bažas ES/EEZ. Vairāki literatūras avotos publicētie pētījumi apstiprina plašāku opioīdus saturošu zāļu lietošanu ES/EEZ, lai gan šīs tendences dažādās dalībvalstīs atšķiras (piem., Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Ir signāli par problemātisku hronisku un/vai lielu opioīdu devu lietošanu ES (piem., Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024). Nesenā starpnozaru aptaujā Nīderlandē (piem., Jansen-Groot Koerkamp et al. 2024), kurā piedalījās ģimenes ārsti un farmaceiti, vairums respondentu piekrita, ka hronisku, ar ļaundabīgu slimību nesaistītu sāpju ārstēšanai tiek lietots pārāk daudz opioīdu un ka pastāv bažas par opioīdu spēju izraisīt atkarību. Ir arī pierādījumi par to, ka dažās ES/EEZ valstīs ir palielinājies ar opioīdiem saistītais kaitējums (piem., di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Šis apsvērums attiecībā uz oksikodonu, saistībā ar kuru tika atjaunināta lietošanas instrukcija nesen pabeigtajā PSUSA procedūrā attiecībā uz oksikodona monokomponentu (PSUSA-00002254-202404), attiecas arī uz oksikodona hidrohlorīda/paracetamola fiksētās devas kombināciju.

PRAC secināja, ka oksikodonu/paracetamolu saturošu zāļu informācija ir attiecīgi jāgroza.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (CMDh) ir izskatījusi PRAC ieteikumu un piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par oksikodona hidrohlorīdu/paracetamolu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur oksikodona hidrohlorīdu/paracetamolu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

**Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos** (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

## **Zāļu apraksts**

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājums jāgroza šādi:

*Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi*

*Oksikodons var izraisīt Odi sfinktera disfunkciju un spazmas, tādējādi ~~paaugstinot intrabiliāro spiedienu un~~ paaugstinot žultsceļu simptomu un pankreatīta rašanās risku. Tāpēc pacientiem ar pankreatītu un žultsceļu slimībām oksikodons jālieto piesardzīgi.*

- 4.8. apakšpunkts

Sistēmu orgānu klases klasifikācijā "Nervu sistēmas traucējumi" jāiekļauj tālāk norādītā(s) blakusparādība(s) ar biežumu "Nav zināms":

## **Hiperalgēzija**

## **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts

Tieši zem apakšvirsraksta "Tolerance, pieradums un atkarība" norāda šādu brīdinājumu melnā lodziņā:

*Tolerance, pieradums un atkarība*

**Šīs zāles satur oksikodonu, kas ir opioīds. Tās var izraisīt pieradumu un/vai atkarību.**

*Šīs zāles satur oksikodonu, kas ir opioīds. Atkārtoti lietojot utt.*

- 4. punkts

Tālāk norādītā(s) blakusparādība(s) jāpievieno ar biežumu "Nav zināms":

**patoloģiski paaugstināta jutība pret sāpēm**

### **III pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

### Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

|                                                                                                            |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>CMDh</i> nostājas pieņemšana                                                                            | 2025. gada janvāris <i>CMDh</i> sanāksme |
| Nostājas pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm                                      | 2025. gada 16. marts                     |
| Nostājas ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu): | 2025. gada 15. maijs                     |