

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących chlorowodoru oksykodonu z paracetamolem, wnioski naukowe są następujące:

Zaburzenia czynności zwieracza Oddiego mogą obejmować zwieracz przewodu żółciowego i (lub) przewodu trzustkowego, co może prowadzić do, odpowiednio, poszerzenia przewodu żółciowego wspólnego i (lub) poszerzenia przewodu trzustkowego (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). Dlatego konieczne jest wprowadzenie zmian do aktualnego ostrzeżenia dotyczącego zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych, znajdującego się w ChPL produktów zawierających oksykodon z paracetamolem. Należy usunąć stwierdzenie „...zwiększyć ciśnienie w drogach żółciowych...”. Nie ma konieczności wprowadzania zmian do ulotki dla pacjenta, ponieważ ulotka nie zawiera odniesienia do zwiększonego ciśnienia w drogach żółciowych.

Hiperalgezę indukowaną opioidami (OIH, ang. opioid-induced hyperalgesia) opisano jako reakcję paradoksalną, w wyniku której podawanie opioidów raczej zwiększa wrażliwość na ból niż działa przeciwbólowo. Mimo że dokładne mechanizmy OIH wciąż nie są jasne, niektóre dowody silnie potwierdzają, że w tym zjawisku bierze udział aktywacja receptorów aminokwasów, takich jak receptor N-metylo-D-asparaginy (NMDAR). Niedawne obserwacje niekliniczne (Han et al. 2024) wskazują, że przyczyną OIH mogą być kanały jonowe bramkowane cyklicznymi nukleotydami (HCN2), aktywowane hiperpolaryzacją w obwodowych nocyceptorach. Ustalono już związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem oksykodonu a hiperalgezą. Uznaje się, że kwestia ta ma również znaczenie w odniesieniu do produktów złożonych zawierających stałą dawkę oksykodonu i paracetamolu.

Uzależnienie i nałóg stanowią istotne zagrożenia związane ze stosowaniem oksykodonu, budzące w dalszym ciągu obawy w UE/EOG. W literaturze opublikowano kilka badań potwierdzających zwiększenie stosowania leków zawierających opioidy w UE/EOG, chociaż tendencja ta może się różnić w poszczególnych państwach członkowskich (np. Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Notuje się problemy będące skutkiem długotrwałego stosowania opioidów i (lub) stosowania opioidów w dużych dawkach w krajach UE (np. Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024). W niedawnym ankietowym badaniu przekrojowym przeprowadzonym w Holandii (np. Jansen-Groot Koerkamp et al. 2024), obejmującym lekarzy rodzinnych i farmaceutów z aptek otwartych, większość respondentów zgodziła się, że zbyt wiele opioidów jest stosowanych w leczeniu przewlekłego bólu niezwiązanego z nowotworem złośliwym i że są obawy związane z uzależniającym działaniem opioidów. Są także dane świadczące o tym, że w niektórych krajach UE/EOG zwiększa się wskaźnik szkodliwych następstw stosowania opioidów (np. di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). To rozważanie dotyczące oksykodonu, prowadzące do aktualizacji ulotki dla pacjenta w niedawno zakończonej procedurze PSUSA dotyczącej produktu jednoskładnikowego zawierającego oksykodon (PSUSA-00002254-202404), ma również znaczenie w przypadku produktów złożonych o ustalonej dawce zawierających chlorowodorek oksykodonu z paracetamolem.

Komitet PRAC uważa, że do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających oksykodon z paracetamolem należy wprowadzić odpowiednie zmiany.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących chlorowodoru oksykodonu z paracetamolem, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancje czynne chlorowodorek oksykodonu i paracetamol pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych

zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego
(produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do
obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy wprowadzić odpowiednie zmiany do następującego ostrzeżenia:

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Oksykodon może spowodować zaburzenia czynności i skurcz zwieracza Oddiego i tym samym ~~zwiększyć ciśnienie w drogach żółciowych i~~ zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów ze strony dróg żółciowych i zapalenia trzustki. W związku z tym oksykodon należy stosować ostrożnie u pacjentów z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych.

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”:

Hiperalgezia

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Bezpośrednio pod punktem „Tolerancja, uzależnienie i nałóg” należy dodać czarną ramkę z następującym tekstem:

Tolerancja, uzależnienie i nałóg

Ten lek zawiera oksykodon, który jest opioidem. Może on spowodować uzależnienie i (lub) nałóg.

Ten lek zawiera oksykodon, który jest lekiem opioidowym. Wielokrotne stosowanie itd.

- Punkt 4

Następujące działanie niepożądane należy dodać z częstością występowania „częstość nieznana”:

nietypowo zwiększona wrażliwość na ból

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2025 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	16 marca 2025 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	15 maja 2025 r.