

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru clorhidrat de oxicodonă/paracetamol, concluziile științifice sunt următoarele:

Disfuncția sfincterului Oddi poate implica sfincterul biliar și/sau sfincterul pancreatic, ceea ce poate duce la un duct biliar comun dilatat și/sau la un duct pancreatic dilatat (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). Prin urmare, atenționarea actuală privind tulburările hepatobiliare în RCP pentru oxicodonă/paracetamol trebuie modificată, eliminând „...crescând presiunea intrabiliară.”. Nu este necesară schimbarea prospectului (P), deoarece în acesta nu este inclusă o referire la presiunea intrabiliară crescută.

Hiperalgezia indusă de opioide (HIO) a fost descrisă ca un răspuns paradoxal în care administrarea de opioide induce o creștere a sensibilității la durere în loc de un efect analgezic. Deși mecanismele exacte ale HIO sunt încă neclare, mai multe dovezi susțin cu tărie implicarea activării receptorilor de aminoacizi, cum este receptorul de N-metil-D-aspartat (NMDAR) în acest fenomen. Observațiile non-clinice recente (Han et al, 2024) arată că HIO ar putea fi determinată de canalele ionice dependente de nucleotide ciclice, activate prin hiperpolarizare (HCN2) la nivelul nociceptorilor periferici. A fost stabilită deja o relație cauzală între oxicodonă și hiperalgezie. Acest aspect este considerat a fi relevant și pentru asocierea în doză fixă (ADF) oxicodonă/paracetamol.

Dependența și adicția sunt riscuri importante ale oxicodonei și sunt în continuare un motiv de îngrijorare în UE/SEE. În literatura de specialitate, mai multe studii publicate confirmă o utilizare tot mai mare în UE/SEE a medicamentelor care conțin opioide, deși tendințele pot varia în funcție de fiecare stat membru (de exemplu, Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Sunt semnale privind utilizarea problematică a opioidelor în mod cronic și/sau în doze mari în UE (de exemplu, Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024). Într-un chestionar transversal recent din Țările de Jos (de exemplu, Jansen-Groot Koerkamp et al. 2024), printre medicii generaliști și farmaciștii comunitari, majoritatea respondenților a fost de acord că se utilizează prea multe opioide în tratamentul durerii cronice non-maligne și că există preocupări cu privire la potențialul opioidelor de a induce dependență. De asemenea, există dovezi care sugerează că în unele țări din UE/SEE există o creștere a efectelor nocive determinate de opioide (de exemplu, di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Acest considerent pentru oxicodonă, care determină o actualizare a Prospectului în cadrul procedurii PSUSA finalizate recent pentru monocomponenta oxicodonă (PSUSA-00002254-202404) este relevant și pentru ADF clorhidrat de oxicodonă/paracetamol.

Concluzia PRAC este că informațiile referitoare la medicamentele care conțin oxicodonă/paracetamol trebuie modificate corespunzător.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru clorhidrat de oxicodonă/paracetamol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin clorhidrat de oxicodonă/paracetamol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul autorizat/medicamentele autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Tulburări hepatobiliare

Oxicodona poate determina disfuncția și spasmul sfincterului Oddi, crescând astfel riscul de simptome ale tractului biliar și de pancreatită. Prin urmare, oxicodona trebuie administrată cu precauție la pacienții cu pancreatită și afecțiuni ale tractului biliar.

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată „Cu frecvență necunoscută” la rubrica Tulburări ale sistemului nervos din cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe:

Hiperalgezie

Prospect

- Pct. 2

Imediat sub secțiunea „Toleranță, dependență și adicție” trebuie adăugată o atenționare într-o casetă neagră, după cum urmează:

Toleranță, dependență și adicție

Acest medicament conține oxicodonă, care este un opioid. Poate provoca dependență și/sau adicție.

Acest medicament conține oxicodonă, care este un medicament opioid. Utilizarea repetată etc.

- Pct. 4

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată „Cu frecvență necunoscută”:

sensibilitate anormal de crescută la durere

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh ianuarie 2025
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	16 martie 2025
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	15 mai 2025