

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj)
za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upošteevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za oksikodonijev klorid/paracetamol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Disfunkcija Odijevega sfinktra lahko vključuje sfinkter žolčevoda in/ali trebušne slinavke ter lahko privede do razširjenega skupnega žolčevoda in/ali razširjenega pankreatičnega voda (McLoughlin in sod. 2007, Afghani in sod. 2017). Zato je treba spremeniti trenutno opozorilo o boleznih jeter, žolčnika in žolčevodov v povzetku glavnih značilnosti zdravila za oksikodon/paracetamol, in sicer je treba odstraniti navedbo »zviša intrabiliarni tlak«. Navodila za uporabo ni treba spreminjati, ker ne vključuje navedbe o zvišanem intrabiliarnem tlaku.

Opisana je bila z opiodi povzročena hiperalgezija kot paradoksní odziv, pri katerem uporaba opioda namesto analgetičnega učinka povzroči povečanje občutljivosti za bolečino. Čeprav natančen mehanizem z opiodi povzročene hiperalgezije še vedno ni povsem jaseen, več dokazov močno kaže na to, da ima pri tem pojavu vlogo aktivacija receptorjev za aminokisline, kot je receptor za N-metil-D-aspartat. Najnovejša neklinična opažanja (Han in sod. 2024) kažejo, da bi bila z opiodi povzročena hiperalgezija lahko posledica ionskih kanalčkov, reguliranih s cikličnimi nukleotidi, ki se aktivirajo ob hiperpolarizaciji (HCN2), v perifernih nociceptorjih. Vzročna povezava med oksikodonom in hiperalgezijo je bila že dokazana. Ta težava je pomembna tudi za fiksno kombinacijo oksikodona in paracetamola.

Odvisnost in zasvojenost sta pomembni tveganji uporabe oksikodona ter v EU/EGP ostajata vzrok za zaskrbljenost. Več objavljenih študij v literaturi potrjuje, da v EU/EGP uporaba zdravil, ki vsebujejo opioide, narašča, čeprav se trendi med posameznimi državami članicami lahko razlikujejo (npr. Kalkman in sod. 2019, Häuser in sod. 2020, Pierce in sod. 2021). V EU so prisotni signali problematične kronične uporabe opiodov in/ali uporabe opiodov v velikih odmerkih (npr. Ellerbroek in sod. 2024, Schrader in sod. 2024, Vincent in sod. 2024). V nedavni presečni študiji z anketiranjem na Nizozemskem (npr. Jansen-Groot Koerkamp in sod. 2024) med splošnimi zdravniki in farmacevti v zunanjih lekarnah se je večina anketirancev strinjala, da se pri zdravljenju kronične nemaligne bolečine uporablja preveč opiodov in da je nevarnost pojava zasvojenosti z opiodi zaskrbljujoča. Obstajajo tudi dokazi, ki kažejo, da v nekaterih državah EU/EGP škoda, povezana z opiodi, narašča (npr. di Gaudio in sod. 2021, Häuser in sod. 2020, Pierce in sod. 2021). Ti pomisleki pri oksikodonu, ki so privedli do posodobitve navodila za uporabo v okviru pred kratkim zaključenega postopka enotne ocene redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUSA) za oksikodon kot samostojno učinkovino (PSUSA-00002254-202404), so pomembni tudi za fiksno kombinacijo oksikodonijevega klorida in paracetamola.

Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo oksikodon/paracetamol.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za oksikodonijev klorid/paracetamol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) oksikodonijev klorid/paracetamol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila
dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Opozorilo je treba spremeniti na naslednji način:

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Oksikodon lahko povzroči disfunkcijo in spazem Odijevega sfinktra, s čimer ~~zviša intrabiliarni tlak in poveča tveganje~~ za simptome v povezavi z biliarnim traktom in pankreatitis. Zato je treba oksikodon bolnikom s pankreatitisom in boleznimi biliarnega trakta dajati previdno.

- Poglavje 4.8

K organskemu sistemu »bolezni živčevja« je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo »neznana pogostnost«:

hiperalgezija

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Neposredno pod podnaslov »Toleranca, odvisnost in zasvojenost« je treba dodati naslednje opozorilo v črnem okvirčku:

Toleranca, odvisnost in zasvojenost

To zdravilo vsebuje oksikodon, ki je opioid. Povzroči lahko odvisnost in/ali zasvojenost.

To zdravilo vsebuje oksikodon, ki je opioidno zdravilo. Ponavljajoča se uporaba itd.

- Poglavje 4

Dodati je treba naslednji neželeni učinek s pogostnostjo »neznana pogostnost«:

nenormalno povečanje občutljivosti za bolečino

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2025
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	16. marec 2025
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	15. maj 2025