

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för oxikodonhydroklorid/paracetamol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Dysfunktion i Oddis sfinkter kan involvera gallgångssfinktern och/eller bukspottkörtelsfinktern, vilket kan leda till en utvidgad gemensam gallgång och/eller en utvidgad bukspottkörtelgång (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). Därför måste nuvarande varning om sjukdomar i lever och gallgångar i produktresumén till oxikodon/paracetamol ändras genom att ta bort "...höjer trycket i gallblåsa och gallgångar...". Bipacksedeln behöver inte ändras eftersom ingen hänvisning till förhöjt tryck i gallblåsa och gallgångar finns med i bipacksedeln.

Opioidinducerad hyperalgesi (OIH) har beskrivits som ett paradoxalt svar vid vilket administrering av opioider inducerar ökad smärtskänslighet snarare än en analgetisk effekt. Även om den exakta mekanismen bakom OIH fortfarande är oklar, stödjer många belägg att aktivering av aminosyrareceptorer, som N-metyl-D-aspartatreceptorn (NMDAR), är en komponent i detta fenomen. Nyligen gjorda icke-kliniska observationer (Han et al, 2024) visar att OIH kan drivas av hyperpolarisationsaktiverade, cykliska nukleotidreglerade (HCN2) jonkanaler i perifera nociceptorer. Ett orsakssamband mellan oxikodon och hyperalgesi har redan fastställts. Detta anses gälla även för den fasta doskombinationen av oxikodon/paracetamol.

Beroende och missbruk är viktiga risker med oxikodon och utgör fortfarande en källa till oro i EU/EES. I litteraturen bekräftar flera publicerade studier att användningen av läkemedel som innehåller opioider har ökat i EU/EES, även om trenderna kan variera mellan de enskilda medlemsstaterna (Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021, t.ex.). Det finns signaler om problematisk långvarig opioidanvändning och/eller användning av opioider i höga doser inom EU (Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024, t.ex.). I en tvärsnittsstudie som nyligen genomförts i Nederländerna bland allmänläkare och apotekspersonal (Jansen-Groot Koerkamp et al. 2024, t.ex.) var majoriteten av svarspersonerna överens om att det används alltför mycket opioider för behandling mot kronisk, icke-malign smärta och att det föreligger farhågor gällande opioidernas beroendeframkallande potential. Det finns också tecken som tyder på att antalet opioidrelaterade skador har ökat i vissa EU-/EES-länder (di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021, t.ex.). Dessa farhågor gällande oxikodon, som ledde till en uppdatering av bipacksedeln i den nyligen avslutade PSUSA-proceduren för oxikodon som monokomponent (PSUSA-00002254-202404), är även relevanta för den fasta doskombinationen av oxikodonhydroklorid/paracetamol.

PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen till läkemedel som innehåller oxikodon/paracetamol måste ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för oxikodonhydroklorid/paracetamol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller oxikodonhydroklorid/paracetamol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända
läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text **understruken** **och i fetstil**, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska ändras enligt följande:

Lever och gallvägar

Oxikodon kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter och därmed öka ~~det intrabiliära trycket och~~ risken för gallvägssymtom och pankreatit. Därför måste oxikodon administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Centrala och perifera nervsystemet med frekvensen Ingen känd frekvens:

Hyperalgesi

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Varningstext i ruta ska läggas till direkt under underrubriken "Tolerans, beroende och missbruk" enligt följande:

Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller oxikodon, som är en opioid. Det kan leda till beroende och/eller missbruk.

Detta läkemedel innehåller oxikodon som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning osv.

- Avsnitt 4

Följande biverkning(ar) ska läggas till med frekvensen Har rapporterats:

onormalt ökad känslighet för smärta

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2025 – CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	16 mars 2025
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	15 maj 2025