

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for oxycodon er man nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de 8 oxycodon-specifikke tilfælde, der er indberettet om sphincter Oddi-dysfunktion (SOD) (4 sandsynlige og 4 mulige tilfælde), og 1 tilfælde med oxycodon-naloxon, der indberettede SOD (1 muligt tilfælde), den plausible mekanisme indberettet i litteraturen, der beskriver opioidinducerede spasmer i sphincter (f.eks. Voorthuizen et al. 2000 og Thompson et al. 2001), vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem oxycodon og SOD som minimum er en rimelig mulighed.

Der er identificeret flere meget tydelige tilfælde efter markedsføringen. Blandt de 8 oxycodon-specifikke SOD-tilfælde var der 4 sandsynlige tilfælde: for 2 tilfælde var tid til debut (TTO) 1 dag, for 1 tilfælde var TTO 18 dage, og 1 tilfælde var overdosis beskrevet i litteraturen, der involverede et spædbarn med TTO på < 1 dag (González et al. 2020). For sidstnævnte tilfælde med spædbarnsoverdosis blev der også indberettet sygdom i pancreas, forhøjet lipase og amylase, hvilket tyder på (akut) pankreatit, mens der for de andre 3 sandsynlige SOD-tilfælde ikke blev indberettet (akut) pankreatit. I alle 4 sandsynlige tilfælde ophørte symptomerne, og i 3 af dem konkluderede indberetterne eksplicit en sandsynlig eller rimelig sammenhæng eller pegede på manglen på andre underliggende faktorer. De resterende 4 SOD-tilfælde blev anset som mulige tilfælde med tid til debut (TTO) på henholdsvis 1 dag, 1 dag, 11-16 dage (Yamada et al. 2009) og ~1 år (Kumakura et al. 2020), hvoraf der for 2 tilfælde også blev indberettet (akut) pankreatit. Af ovennævnte 8 SOD-tilfælde blev der for 4 SOD-tilfælde nævnt eksplicitte smerter (akutte/galdevejene/anfald) i abdomen eller hypokondrium. Det sidste tilfælde var en bruger af et oxycodon-naloxon kombinationsprodukt med TTO < 1 dag og ophør af symptomerne, men dog beskrevet omend af kort varighed, hvorfor det anses for et muligt tilfælde.

Med hensyn til akut pankreatit (AP) blev der, udover de 3 SOD-tilfælde ovenfor, hvor der også blev indberettet hændelser, der tydede på AP (1 sandsynligt tilfælde med spædbarnsoverdosis og 2 mulige tilfælde), indberettet 2 yderligere tilfælde med (akut) pankreatit, men ikke SOD. For begge tilfælde var TTO ~1 dag, og symptomerne ophørte, men et tilfælde blev forvekslet med sepsis – skade på pancreas er almindelig ved septisk shock (Chaari et al 2016) – og det andet tilfælde vedrørte et tilfælde af en voksen, der fik en overdosis uden specifikke oplysninger om, om der samtidigt blev taget andre lægemidler i umådeholdent omfang, eller det havde været tilfældet tidligere, og hvor der forekom forveksling: cøliaki, som er forbundet med udvikling af pankreatit (Sadr-Azodi et al. 2012). I lyset af i alt 3 *mulige* tilfælde uden overdosis, hvor der blev indberettet AP, men bortset fra det *sandsynlige* tilfælde uden overdosis, er PRAC af den opfattelse, at der er utilstrækkelig evidens til med sikkerhed at konkludere en årsagssammenhæng mellem brug af oxycodon (i henhold til mærkningen på den ydre emballage) og AP, men at det er berettiget at tilføje en advarsel. Dette understøttes yderligere af en plausibel underliggende mekanisme (mulighed for pankreatit sekundært i forhold til SOD).

I lyset af ovenstående konkluderede PRAC, at produktinformationen for produkter, der indeholder oxycodon, skal ændres i henhold til ovennævnte.

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig PRAC's samlede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for oxycodon er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder oxycodon, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Oxycodon skal administreres med forsigtighed hos patienter med:

...Pankreatit...Galdevejssygdomme ...
[...]

Lever og galdeveje

Oxycodon kan forårsage dysfunktion af og spasme i sphincter Oddi og derved øge trykket i galdevejene samt øge risikoen for galdevejssymptomer og pankreatit. Derfor skal oxycodon administreres forsigtigt hos patienter med pankreatit og galdevejssygdomme.
[...]

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under organklassen "Lever og galdeveje" med hyppigheden *Ikke kendt*:

Sphincter Oddi-dysfunktion

Indlægsseddel

- Punkt 2

Tal med lægen eller apotekspersonalet, før du tager <produkt>, hvis du:

- *har betændelse i bugspytkirtlen (som kan forårsage alvorlige smerter i maven eller ryggen), problemer med galdeblæren eller galdevejene*
- *har koliksmarter eller føler ubehag*

[...]

Kontakt lægen, hvis du i den øverste del af maven har svære smerter, der muligvis spredes til ryggen, eller har kvalme, opkast eller feber, da det kan være symptomer, der er forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pankreatit) og galdevejene.
[...]

- Punkt 4

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes med hyppigheden *Ikke kendt*:

Et problem, der påvirker tarmpassage, som kan forårsage svære smerter i den øverste del af maven (sphincter Oddi-dysfunktion)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i november 2023
Oversættelser af bilagene til indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	24. december 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ændringen):	22. februar 2024