

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την οξυκωδόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Από εξέταση των 8 σχετιζόμενων με την οξυκωδόνη περιστατικών αναφοράς δυσλειτουργίας σφιγκτήρα του Oddi (SOD) (4 δυνητικά και 4 πιθανά περιστατικά) και του 1 σχετιζόμενου με την οξυκωδόνη-ναλοξόνη περιστατικού αναφοράς SOD (1 πιθανό), του εύλογου μηχανισμού δράσης που αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία για την περιγραφή των επαγόμενων από οπιοειδή σπασμών του σφιγκτήρα (π.χ., Voorthuizen et al. 2000 και Thompson et al. 2001), η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ οξυκωδόνης και SOD αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα.

Έχουν αναγνωριστεί πολλά σημαντικά περιστατικά μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Μεταξύ των 8 σχετιζόμενων με την οξυκωδόνη περιστατικών SOD υπήρξαν 4 δυνητικά περιστατικά: 2 περιστατικά με χρόνο έως την έναρξη (TTO) 1 ημέρα, 1 περιστατικό με TTO 18 ημέρες και 1 περιστατικό υπερδοσολογίας από τη βιβλιογραφία, το οποίο εμφανίστηκε σε ένα βρέφος, με TTO < 1 ημέρα (González et al. 2020). Με το τελευταίο περιστατικό υπερδοσολογίας σε βρέφος αναφέρθηκε επίσης διαταραχή του παγκρέατος, αυξημένη λιπάση και αμυλάση, το οποίο αποτελεί ένδειξη (οξείας) παγκρεατίτιδας, ενώ με τα άλλα 3 δυνητικά περιστατικά SOD δεν αναφέρθηκε (οξεία) παγκρεατίτιδα. Και τα 4 δυνητικά περιστατικά είχαν θετική αποπρόκληση και, σε 3 από αυτά, οι αναφέροντες συμπεράναν ρητώς ότι υπάρχει δυνητική ή εύλογη σχέση, ή υπέδειξαν την απουσία άλλων αιτιολογικών παραγόντων. Τα υπόλοιπα 4 περιστατικά SOD θεωρήθηκαν πιθανά περιστατικά με χρόνο έως την έναρξη (TTO) των αναπνευστικών συμπτωμάτων, αντίστοιχα, 1 ημέρα, 1 ημέρα, 11-16 ημέρες (Yamada et al. 2009) και ~1 έτος (Kumakura et al. 2020), από τα οποία σε 2 περιστατικά αναφέρθηκε επίσης (οξεία) παγκρεατίτιδα. Από τα παραπάνω 8 περιστατικά SOD, στα 4 περιστατικά SOD αναφέρθηκε συγκεκριμένα άλγος (οξύ/χοληφόρων/εν είδει κρίσης) στην κοιλιακή ή την υποχόνδρια περιοχή. Το τελευταίο περιστατικό αφορούσε χρήστη ενός προϊόντος συνδυασμού οξυκωδόνης-ναλοξόνης, με TTO < 1 ημέρα και θετική αποπρόκληση, αλλά σύντομη περιγραφή και, ως εκ τούτου, θεωρήθηκε πιθανό περιστατικό.

Σχετικά με την οξεία παγκρεατίτιδα (AP), εκτός από τα 3 περιστατικά SOD παραπάνω, με τα οποία αναφέρθηκαν επίσης συμβάντα ενδεικτικά AP (1 δυνητικό περιστατικό υπερδοσολογίας σε βρέφος και 2 πιθανά περιστατικά), υπήρξαν 2 πρόσθετα πιθανά περιστατικά με αναφορά (οξείας) παγκρεατίτιδας αλλά χωρίς αναφορά SOD. Αμφότερα τα περιστατικά είχαν TTO ~1 ημέρα και θετική αποπρόκληση, αλλά το ένα περιστατικό επιπλέχθηκε από σηψαιμία (η κάκωση του παγκρέατος είναι συχνή στο πλαίσιο της σηπτικής καταπληξίας, Chaari et al 2016). Το άλλο περιστατικό αφορούσε υπερδοσολογία ενηλίκου χωρίς συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με το εάν χρησιμοποιούνταν άλλα φάρμακα σε υπερβολική δόση ταυτόχρονα ή στο παρελθόν, και με συγχυτικό παράγοντα: κοιλιοκάκη συνδεδεμένη με την ανάπτυξη παγκρεατίτιδας (Sadr-Azodi et al. 2012). Λαμβανομένων υπόψη των συνολικά 3 πιθανών περιστατικών μη υπερδοσολογίας με τα οποία αναφέρθηκε AP, αλλά απουσία δυνητικών περιστατικών μη υπερδοσολογίας, η PRAC κρίνει ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να συμπεράνει οριστικά μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της (σύμφωνης με την επισήμανση) χρήσης οξυκωδόνης και της AP, αλλά η προσθήκη μιας προειδοποίησης θεωρείται αιτιολογημένη. Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από έναν εύλογο υποκείμενο μηχανισμό (πιθανότητα παγκρεατίτιδας δευτεροπαθούς στην SOD).

Δεδομένων των παραπάνω, η PRAC συμπεράνει ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν οξυκωδόνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφωνεί με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση συστάσεων.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την οξυκωδόνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) οξυκωδόνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

• Παράγραφος 4.4

Η οξυκωδόνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με:

...Παγκρεατίτιδα... Νοσήματα των χοληφόρων οδών...

[...]

Διαταραχές του ήπατος και της χοληφόρου οδού

Η οξυκωδόνη μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία και σπασμούς του σφιγκτήρα του Oddi, αυξάνοντας έτσι την ενδοχοληφόρο πίεση και τον κίνδυνο συμπτωμάτων των χοληφόρων οδών και παγκρεατίτιδας. Συνεπώς, η οξυκωδόνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα και νοσήματα των χοληφόρων οδών.

[...]

• Παράγραφος 4.8

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων» με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστές»:

Δυσλειτουργία σφιγκτήρα του Oddi

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

• Παράγραφος 2

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το <προϊόν> εάν:

- έχετε φλεγμονή του παγκρέατος (που μπορεί να προκαλέσει έντονο πόνο στην κοιλιά και την πλάτη), προβλήματα με τη χοληδόχο κύστη ή τους χοληφόρους σας
- έχετε κολικοειδές κοιλιακό άλγος ή δυσφορία

[...]

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε έντονο άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα που ενδέχεται να αντανakλά στην πλάτη, ναυτία, έμετο ή πυρετό, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα που συνδέονται με φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) και του συστήματος της χοληφόρου οδού.

[...]

- Παράγραφος 4

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστές»:

Ένα πρόβλημα που επηρεάζει μια βαλβίδα των εντέρων με αποτέλεσμα έντονου άλγους στην άνω κοιλιακή χώρα (δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi)

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Νοεμβρίου 2023
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	24 Δεκεμβρίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	22 Φεβρουαρίου 2024