

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para oxicodona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Teniendo en cuenta los 8 casos de disfunción del esfínter de Oddi (DEO) (4 casos probables y 4 posibles) específicos para oxicodona y 1 caso informado (1 posible) de DEO con el uso de oxicodona-naloxona, y el mecanismo plausible notificado en la literatura en la que se describen espasmos del esfínter inducidos por el uso de opioides (p. ej., Voorthuizen et al. 2000, y Thompson et al. 2001), el PRAC considera que una relación causal entre oxicodona y la DEO es, como mínimo, una posibilidad razonable.

Se han identificado varios casos sólidos posteriores a la comercialización. Los 8 casos de DEO específicos para oxicodona incluían 4 casos probables; el tiempo hasta la aparición (THA) fue de 1 día en 2 de los casos, de 18 días en 1 caso, y de <1 día en 1 caso de sobredosis en un lactante notificado en la literatura (González et al. 2020). En este último caso de sobredosis en un lactante se notificó además trastorno pancreático y amilasa y lipasa elevadas, lo que es indicativo de pancreatitis (aguda), mientras que en los 3 otros casos probables de DEO no se notificó pancreatitis (aguda). Se observó una retirada positiva en los 4 casos probables, y en 3 de ellos los informantes concluyeron explícitamente que existía una relación probable o razonable, o destacaron la ausencia de otros factores causales. Los otros 4 casos de DEO se consideraron casos posibles, con un tiempo hasta la aparición (THA) de 1 día, 1 día, 11-16 días (Yamada et al. 2009) y ~1 año (Kumakura et al. 2020), respectivamente, en 2 de los cuales también se notificó pancreatitis (aguda). En 4 de los 8 casos de DEO anteriores se mencionó de forma explícita dolor (agudo/biliar/en forma de ataque) en la zona superior del abdomen o del hipocondrio. El último caso consistió en un usuario de un fármaco de combinación de oxicodona-naloxona, con un THA de <1 día y retirada positiva, pero con una breve narrativa del caso, por lo que se consideró un caso posible.

En lo que respecta a la pancreatitis aguda (PA), además de los 3 casos de DEO antes mencionados, que también notificaron acontecimientos indicativos de PA (1 caso probable de sobredosis en un lactante y 2 casos posibles), hubo 2 casos posibles adicionales en los que se notificó pancreatitis (aguda), pero no DEO. Ambos casos tuvieron un THA de ~1 día y retirada positiva, pero un caso estuvo confundido por la presencia de sepsis —la lesión pancreática es frecuente en el choque séptico (Chaari et al 2016)—, y el otro consistió en un caso de sobredosis en un adulto para el que no se disponía de información específica sobre el posible uso excesivo previo o concomitante de otros medicamentos, y con el factor de confusión de enfermedad celiaca, la cual se asocia al desarrollo de pancreatitis (Sadr-Azodi et al. 2012). Teniendo en cuenta el total de 3 casos *posibles* sin sobredosis en los que se notificó PA, pero la ausencia de casos *probables* sin sobredosis, el PRAC considera que no se dispone de datos suficientes para concluir de forma categórica que existe una relación causal entre el uso de oxicodona (en las indicaciones autorizadas) y la PA, pero se considera justificado añadir una advertencia. Esta conclusión se sustenta además en un mecanismo de base plausible (posibilidad de pancreatitis secundaria a DEO).

Teniendo en cuenta lo anterior, el PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen oxicodona se debe modificar en consonancia.

Tras haber revisado la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales y los motivos para la recomendación del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para oxicodona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) oxicodona no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda modificar las condiciones de la autorización/las autorizaciones de comercialización.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

• Sección 4.4

Oxicodona se debe administrar con precaución en pacientes con:

...Pancreatitis...Enfermedades de las vías biliares...

[...]

Trastornos hepatobiliares

Oxicodona puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, y en consecuencia incrementar la presión intrabiliar y aumentar el riesgo de síntomas del tracto biliar y pancreatitis. Por lo tanto, oxicodona se debe administrar con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades del tracto biliar.

[...]

• Sección 4.8

La reacción adversa siguiente se debe añadir bajo el SOC “Trastornos hepatobiliares” con frecuencia *No conocida*:

Disfunción del esfínter de Oddi

Prospecto

• Sección 2

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar <medicamento> si:

- *tiene inflamación del páncreas (que puede causar dolor intenso en el abdomen y la espalda), problemas de la vesícula biliar o de los conductos biliares;*
- *tiene dolor abdominal de tipo cólico o molestias abdominales;*

[...]

Póngase en contacto con su médico si tiene dolor intenso en el abdomen superior que posiblemente se extienda a la espalda, náuseas, vómitos o fiebre, puesto que estos pueden ser síntomas asociados a inflamación del páncreas (pancreatitis) y del sistema del tracto biliar.

[...]

• Sección 4

La reacción adversa siguiente se debe añadir con frecuencia *No conocida*:

Un problema que afecta a una válvula del intestino, que puede causar dolor intenso en el abdomen superior (disfunción del esfínter de Oddi)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de noviembre de 2023
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	24 de diciembre de 2023
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	22 de febrero de 2024