

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za oksikodon, znanstveni zaključci su sljedeći:

Uzimajući u obzir 8 slučajeva specifičnih za primjenu oksikodona u kojima je prijavljena disfunkcija Oddijeva sfinktera (engl. *Sphincter of Oddi Dysfunction*, SOD) (4 vjerojatna i 4 moguća slučaja) i 1 slučaj primjene oksikodona i naloksona u kojemu je zabilježen SOD (1 mogući), vjerojatan mehanizam opisan u literaturi koji opisuje spazme sfinktera izazvane opioidima (npr. Voorthuizen i sur. 2000. i Thompson i sur. 2001.), PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost oksikodona i SOD-a barem razumna mogućnost.

Ustanovljeno je nekoliko sigurnih slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet. Od 8 slučajeva SOD-a specifičnih za oksikodon, 4 slučaja bila su vjerojatna; u 2 slučaja vrijeme do nastupa bilo je 1 dan, u 1 slučaju vrijeme do nastupa iznosilo je 18 dana, a u 1 slučaju predoziranja opisanom u literaturi koji se odnosio na dojenče, vrijeme do nastupa bilo je < 1 dana (González i sur. 2020.). Slučaj predoziranja dojenčeta uključivao je i poremećaj gušterače, povećanje vrijednosti lipaze i amilaze, što upućuje na (akutni) pankreatitis, dok u ostala 3 vjerojatna slučaja SOD-a nije zabilježen (akutni) pankreatitis. Sva 4 vjerojatna slučaja imala su pozitivan *dechallenge*, a za 3 od njih su prijavitelji eksplicitno zaključili da postoji vjerojatna ili razumna povezanost ili su ukazali na odsutnost drugih uzročnih čimbenika. Preostala 4 slučaja SOD-a smatrala su se mogućim slučajevima s vremenom do nastupa od 1 dana, 1 dana, između 11 i 16 dana (Yamada i sur. 2009.) te ~ 1 godine (Kumakura i sur. 2020.), a od njih je u 2 slučaja zabilježen i (akutni) pankreatitis. Od ovih 8 slučajeva SOD-a, u 4 slučaja SOD-a eksplicitno se spominje bol (akutni/žučni / u napadaju) u području abdomena ili hipohondralne regije. Posljednji slučaj bio je bolesnik koji je koristio kombinaciju oksikodona-naloksona s vremenom do nastupa < 1 dan, imao je pozitivan *dechallenge*, ali se zbog kratkog opisa smatra mogućim slučajem.

S obzirom na akutni pankreatitis (AP), osim 3 gornja slučaja SOD-a u kojima su zabilježeni događaji koji upućuju na AP (1 slučaj odnosi se na vjerojatno predoziranje dojenčeta i 2 moguća slučaja), u 2 dodatna moguća slučaja zabilježen je (akutni) pankreatitis, ali bez SOD-a. U oba slučaja vrijeme do nastupa bilo je ~ 1 dan, bio je prisutan pozitivan *dechallenge*, ali u jednom slučaju zabilježena je sepsa kao zbunjujući čimbenik – oštećenje gušterače često je kod septičkog šoka (Chaari i sur. 2016.) – dok se drugi slučaj odnosio na predoziranje odrasle osobe bez specifičnih informacija o tome je li postojala prekomjerna primjena drugih lijekova, istodobno ili u prošlosti, a bio je prisutan i zbunjujući čimbenik: celiakija, koja se povezuje s razvojem pankreatitisa (Sadr-Azodi i sur. 2012.). Uzimajući u obzir ukupno 3 moguća slučaja akutnog pankreatitisa u kojima se nije radilo o predoziranju, ali odsutnost vjerojatnih slučajeva u kojima se nije radilo o predoziranju, PRAC smatra da nema dovoljno dokaza za definitivni zaključak o uzročno-posljedičnoj povezanosti između primjene oksikodona (kako je naznačeno) i akutnog pankreatitisa, ali se dodavanje upozorenja smatra opravdanim. To je dodatno potkrijepljeno vjerojatnim osnovnim mehanizmom (mogućnost pankreatitisa kao posljedice SOD-a).

S obzirom na gore navedeno, PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže oksikodon.

Nakon razmatranja preporuke PRAC-a, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za oksikodon, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) oksikodon nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

• Dio 4.4

Oksikodon se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s:

...pankreatitisom... bolestima žučnog trakta...

[...]

Poremećaji jetre i žuči

Oksikodon može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijeva sfinktera čime se povećava intrabilijski tlak i povećava rizik za pojavu simptoma žučnog trakta i pankreatitisa. Stoga se oksikodon mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s pankreatitisom i bolestima žučnog trakta.

[...]

• Dio 4.8

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati pod „Poremećaji jetre i žuči“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“:

Disfunkcija Oddijeva sfinktera

Uputa o lijeku

• Dio 2

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete <naziv lijeka>:

- *ako imate upalu gušterače (što može uzrokovati jake bolove u trbuhu i leđima), probleme sa žučnim mjehurom ili žučnim kanalima*
- *ako u trbuhu osjećate bolove poput kolika ili nelagodu*

[...]

Obratite se svom liječniku ako osjetite jake bolove u gornjem dijelu trbuha koji se mogu širiti prema leđima, mučninu, ako povraćate ili imate vrućicu, jer to mogu biti simptomi povezani s upalom gušterače (pankreatitisom) i žučnim traktom.

[...]

• Dio 4

Potrebno je dodati sljedeću(e) nuspojavu(e) uz učestalost „nepoznato“:

Problem koji utječe na zalistak u crijevima, što može uzrokovati jake bolove u gornjem dijelu trbuha (disfunkcija Oddijeva sfinktera)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenome 2023.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	24. prosinca 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	22. veljače 2024.