

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az oxikodonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve az Oddi-sphincter diszfunkciójáról (Sphincter of Oddi Dysfunction, SOD) beszámoló 8 oxikodon-specifikus esetet (4 valószínűsíthető és 4 lehetséges eset) és a SOD-ról beszámoló 1 oxikodon–naloxon esetet (1 lehetséges eset), valamint a szakirodalomban közölt opioid-indukált sphincterspasmust leíró, valószínűsíthető mechanizmust (pl. Voorthuizen és mtsai. 2000., valamint Thompson és mtsai. 2001.), a PRAC-nak az a véleménye, hogy az oxikodon alkalmazása és a SOD kialakulása közötti ok-okozati összefüggés egy legalább észszerű lehetőség.

Számos súlyos esetet azonosítottak a forgalomba hozatalt követően. A SOD-ról szóló, 8 oxikodon-specifikus eset közül 4 eset volt valószínűsíthető; 2 esetben az 1. napon, 1 esetben pedig a 18. napon jelentkezett a SOD, valamint a szakirodalom 1 csecsemőt érintő túladagolási esetről számol be, amikor is < 1 napos volt a jelentkezési idő (Gonzalez és mtsai. 2020.). Ezen utóbbi, csecsemőt érintő túladagolási eset kapcsán hasnyálmirigy-betegségről, emelkedett lipáz- és amilázszintről is beszámoltak, amelyek (akut) pancreatitisre utalnak, míg a másik 3, valószínűsíthető SOD-esetnél nem számoltak be (akut) pancreatitistről. Mind a 4 valószínűsíthető eset kapcsán pozitív de-challenge-ről számoltak be, és közülük 3 esetben egyértelműen arra a következtetésre jutottak a szerzők, hogy az összefüggés valószínűsíthető vagy észszerű, illetve rámutattak az egyéb kiváltó tényezők hiányára. A fennmaradó 4 SOD-esetet lehetségesnek tartották, rendre 1 napos, 1 napos, 11–16 napos (Yamada és mtsai. 2009.) és ~1 éves jelentkezési idővel (Kumakura és mtsai. 2020.), amelyek közül 2 esetben jelentettek (akut) pancreatitist. A fenti 8 SOD-esetből 4-nél tettek kifejezetten említést hasi vagy bordaív alatti (akut/epeúti/rohamokban jelentkező) fájdalomról. Az utolsó esetben egy oxikodon–naloxon kombinációs készítményt alkalmazó személy szerepelt < 1 napos jelentkezési idővel és pozitív de-challenge-dzsel, de rövid beszámolója miatt lehetséges esetként tartják számon.

Az akut pancreatitist (AP) illetően a fenti 3 SOD-eseten kívül, amely kapcsán beszámoltak AP-re utaló eseményekről is (1 valószínűsíthető csecsemőt érintő túladagolási eset és 2 lehetséges eset), további 2 lehetséges esetet jelentettek, amelyben (akut) pancreatitistről számoltak be, de amelyben nem jelentettek SOD-ot. Mindkét esetben a jelentkezési idő ~1 nap volt, pozitív de-challenge-dzsel, de az egyik esetnél zavaró tényezőként sepsisről számoltak be – a hasnyálmirigy-károsodás gyakori septicus sokk esetén (Chaari és mtsai. 2016.) –, a másik eset pedig egy felnőtt túladagolását írta le, arra vonatkozó specifikus információ nélkül, hogy más gyógyszereket alkalmazott-e túlzott mennyiségben egyidejűleg vagy korábban, valamint egy zavaró tényezőről számoltak be: coeliakiáról, amely kapcsolatba hozható a pancreatitis kialakulásával (Sadr-Azodi és mtsai. 2012.). Figyelembe véve *mindhárom lehetséges* nem túladagolási esetet, amelyben AP-ről számoltak be, illetve a *valószínűsíthető*, nem túladagolási esetek hiányát, a PRAC úgy véli, hogy nincs elegendő bizonyíték arra, hogy az oxikodon (indikáció szerinti, on-label) alkalmazása és az AP kialakulása közötti ok-okozati összefüggésre egyértelműen következtetni lehessen, de a figyelmeztetéssel történő kiegészítést indokoltnak tekinti. Szintén ezt támasztja alá a valószínűsíthető háttérmechanizmus (a SOD következtében kialakuló pancreatitis lehetősége).

A fentieket figyelembe véve a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az oxikodont tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlását áttekintve a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az oxikodonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az oxikodon hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit módosítani kell.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

• 4.4 pont

Az oxikodon alkalmazásakor körültekintően kell eljárni az alábbi betegségekben szenvedő betegeknél:

...Pancreatitis...Epeúti betegségek...

[...]

Máj- és epebetegségek

Az oxikodon az Oddi-sphincter diszfunkcióját és spasmusát okozhatja, ami az intrabiliaris nyomás fokozódásához és az epeúti tünetek, valamint a pancreatitis kockázatának növekedéséhez vezethet. Az oxikodon alkalmazásakor ezért körültekintően kell eljárni a pancreatitisben, illetve az epeúti betegségekben szenvedő betegeknél.

[...]

• 4.8 pont

A következő mellékhatást kell feltüntetni a Máj- és epebetegségek, illetve tünetek kategóriában *Nem ismert* előfordulási gyakorisággal:

Az Oddi-sphincter diszfunkciója

Betegtájékoztató

• 2 pont

A(z) X szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Önnek:

- *hasnyálmirigy-gyulladása van (amely súlyos hasfájást és hátfájdalmat okozhat), illetve problémái vannak az epehólyagjával vagy az epevezetékével;*
- *kólikás hasfájása vagy hasi kellemetlen érzése van;*

[...]

Beszéljen kezelőorvosával, ha súlyos gyomortáji fájdalom – amely kisuqározhat a hátba –, hányinger, hányás vagy láz jelentkezik Önnél, mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) vagy epeúti gyulladás tünetei lehetnek.

[...]

• 4 pont

A következő mellékhatást kell feltüntetni „Nem ismert” előfordulási gyakorisággal:

Egy, a belekben található záróizmot érintő probléma, amely súlyos gyomortáji fájdalmat okozhat (az Oddi-féle záróizom működési zavara)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2023. novemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023. december 24.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2024. február 22.