

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir oxýkódon eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Með tilliti til 8 oxýkódon sértækra tilvika þar sem tilkynnt var um starfstruflun í þregivöðva lifrar- og brisrárariðu (Sphincter of Oddi Dysfunction (SOD)) (4 sennileg og 4 hugsanlegt tilvik) og 1 tilvik SOD tengt oxýkódon-naloxoni (1 hugsanlegt), sennilegs verkunarháttar sem greint er frá í birtum heimildum þar sem krömpum í þregivöðva af völdum ópíóíða er lýst (t.d. Voorthuizen et al. 2000, og Thompson et al. 2001), telur PRAC að orsakatengsl á milli oxýkódons og SOD sé að minnsta kosti réttmætur möguleiki.

Borin hafa verið kennsl á nokkur þýðingarmikil tilvik eftir markaðssetningu. Af 8 oxýkódon sértæku SOD tilvikunum voru 4 sennileg tilvik; 2 tilvik komu fram eftir 1 dag, 1 tilvik kom fram eftir 18 daga og 1 tilvik ofskömmtnar hjá ungbarni í birtum heimildum kom fram eftir < 1 dag (González et al. 2020). Í síðastnefnda tilvikinu þar sem um var að ræða ofskömmtnar hjá ungbarni var einnig greint frá röskun í brisi, hækkun lípasa og amýlasa sem bendir til (bráðrar) brisbólgu, en ekki var greint frá (bráðri) brisbólgu í hinum 3 sennilegu SOD tilvikunum. Öll 4 sennilegu tilvikin gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og í 3 þeirra var eindregin niðurstaða þeirra sem tilkynntu um aukaverkunina að um væri að ræða sennileg eða réttmæt tengsl eða bent var á að engir aðrir orsakabættir væru fyrir hendi. Hin 4 tilvik SOD sem eftir stóðu voru talin vera hugsanleg tilvik sem komu fram eftir 1 dag, 1 dag, 11-16 daga (Yamada et al. 2009) og ~ 1 ár (Kumakura et al. 2020), en þar var einnig greint frá 2 tilvikum (bráðrar) brisbólgu. Í ofangreindum 8 tilvikum SOD voru 4 tilvik SOD þar sem sérstaklega var greint frá verk (bráðum/ tengdum gallrás/ í köstum) í kvið eða á geislungasvæði. Síðasta tilvikið tengdist notkun samsetts lyfs með oxýkódon-naloxoni þar sem tilvik kom fram eftir < 1 dag og einkenni gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt en lýsingin á því var stutt og því var það talið vera hugsanlegt tilvik.

Varðandi bráða brisbólgu var auk þeirra 3 tilvika SOD sem greint er frá hér á undan einnig tilkynnt um tilvik sem benda til bráðrar brisbólgu (1 sennilegt tilvik ofskömmtnar hjá ungbarni og 2 hugsanleg tilvik), 2 hugsanleg tilvik bráðrar brisbólgu til viðbótar voru tilkynnt en engin tilvik SOD. Bæði tilvikin komu fram eftir ~ 1 dag og gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt en í einu tilviki var sýklasótt truflandi þáttur. Skemmd í brisi er algeng við sýklasóttarlost (Chaari et al 2016) og í hinu tilvikinu var um að ræða ofskömmtnar hjá fullorðnum án sérstakra upplýsinga um hvort um óhóflega yfirstandandi eða fyrri notkun annarra samhliða lyfja væri að ræða, og ásamt truflandi þætti: glútenóþol (celiac disease) sem tengist brisbólgu (Sadr-Azodi et al. 2012). Að teknu tilliti til alls 3 *hugsanlegra* tilvika bráðrar brisbólgu sem tengdust ekki ofskömmtnar, en engra *sennilegra* tilvika sem tengdust ekki ofskömmtnar, telur PRAC að ófullnægjandi gögn liggi fyrir til að komast að afdráttarlegri niðurstöðu um orsakatengsl á milli notkunar oxýkódons (samkvæmt samþykktir ábendingu) og bráðrar brisbólgu, en rétt sé að bæta við varnaðarorðum. Þetta er enn frekar stutt sennilegum undirliggjandi verkunarhætti (hugsanleg brisbólga auk SOD).

Að teknu tilliti til þess sem greint er frá hér fyrir ofan hefur PRAC komist að þeirri niðurstöðu að lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda oxýkódon skuli breytt til samræmis.

CMDh hefur farið yfir tillögur PRAC og er sammála heildarniðurstöðum PRAC og ástæðum tillaganna.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir oxýkódon telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda oxýkódon, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Gæta verður varúðar þegar oxýkódon er gefið sjúklingum með:

...Brisbólgu...Sjúkdóma í gallvegi...

[...]

Lifur og gall

Oxýkódon getur valdið starfstruflun og krampa í þregivöðva lifrar- og brisrásarbiðu (sphincter of Oddi) og aukið þar með þrýsting í gallvegi og aukið hættu á einkennum í gallvegi og brisbólgu. Þess vegna verður að gæta varúðar þegar oxýkódon er gefið sjúklingum með brisbólgu og sjúkdóma í gallvegi.

[...]

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun(um) undir líffæraflokknum Lifur og gall með tíðni ekki þekkt:

Starfstruflun í þregivöðva lifrar- og brisrásarbiðu (sphincter of Oddi)

Fylgiseðill

- Kafli 2

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en <lyf> notað ef þú:

- ert með bólgu í brisi (sem getur valdið miklum sársauka í kvið og baki), vandamál tengd gallblöðru eða gallvegi;
- ert með kveisuverki eða óþægindi í kvið;

[...]

Hafðu samband við læknum ef þú finnur fyrir miklum verk ofarlega í kvið sem getur leitt út í bak, ógleði, færð uppköst eða hita vegna þess að það geta verið einkenni sem tengjast bólgu í brisi (brísbólgu) og gallkerfinu.

[...]

- Kafli 4

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun(um) með tíðni ekki þekkt:

Vandamál tengt loku í þörmum sem getur valdið miklum verk ofarlega í kvið (starfstruflun í þregivöðva lifrar- og brisrásarbiðu (sphincter of Oddi))

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur nóvember 2023
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	24. desember 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	22. febrúar 2024