

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per ossicodone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Considerando 8 casi specifici per ossicodone in cui è stata segnalata disfunzione dello sfintere di Oddi (DSO) (4 casi probabili e 4 casi possibili) e 1 caso (possibile) di DSO relativo a ossicodone-naloxone, e considerando il meccanismo plausibile riportato in letteratura che descrive spasmi dello sfintere indotti da oppioidi (ad es. Voorthuizen et al. 2000 e Thompson et al. 2001), il PRAC ritiene che un rapporto causale tra ossicodone e DSO sia quanto meno una ragionevole possibilità.

Successivamente all'immissione in commercio sono stati identificati diversi casi importanti. Tra gli 8 casi di DSO specifici per ossicodone, 4 erano probabili: 2 casi presentavano un tempo di insorgenza (TTO) di 1 giorno, 1 caso presentava un TTO di 18 giorni e 1 caso di sovradosaggio in un neonato che presentava un TTO inferiore a 1 giorno, reperito in letteratura (González et al. 2020). In quest'ultimo caso di sovradosaggio infantile è stata segnalata anche la presenza di malattia del pancreas nonché lipasi e amilasi aumentate, indicative di pancreatite (acuta), mentre negli altri 3 casi di DSO probabili non è stata segnalata pancreatite (acuta). Tutti e 4 i casi probabili hanno avuto un *dechallenge* positivo e in 3 di questi i segnalatori hanno esplicitamente convenuto che vi era una relazione probabile o ragionevole, oppure hanno riscontrato l'assenza di altri fattori causali. I restanti 4 casi di DSO sono stati considerati casi possibili, con un TTO rispettivamente di 1 giorno, 1 giorno, 11-16 giorni (Yamada et al. 2009) e circa 1 anno (Kumakura et al. 2020). In 2 di essi è stata segnalata pancreatite (acuta). Tra gli 8 casi di SOD menzionati in precedenza, in 4 era esplicitamente segnalato dolore (acuto/biliare/durante l'attacco) nella regione addominale o ipocondriale. L'ultimo caso riguardava l'associazione ossicodone-naloxone, che presentava un TTO inferiore a 1 giorno e un *dechallenge* positivo ma una descrizione breve, per cui è stato considerato un caso possibile.

Per quanto riguarda la pancreatite acuta (PA), oltre ai 3 casi di DSO summenzionati, in cui sono stati segnalati anche eventi indicativi di PA (1 caso di sovradosaggio infantile probabile e 2 casi possibili), in 2 ulteriori casi possibili è stata segnalata pancreatite (acuta), ma senza DSO. Entrambi i casi hanno avuto un TTO di circa 1 giorno e un *dechallenge* positivo, ma un caso è stato confuso con sepsi - il traumatismo del pancreas è comune nello shock settico (Chaari et al 2016) - mentre l'altro caso riguardava il sovradosaggio in un adulto senza informazioni specifiche in merito all'uso eccessivo di altri farmaci, concomitante o pregresso, e con un fattore di confondimento, ossia la celiachia, che è correlata allo sviluppo di pancreatite (Sadr-Azodi et al. 2012). Considerando i 3 *casi possibili* non correlati a sovradosaggio in cui è stata segnalata PA, ma l'assenza di casi *probabili* non correlati a sovradosaggio, il PRAC ritiene che non vi siano evidenze sufficienti per concludere in via definitiva che esista una relazione causale tra ossicodone (se utilizzato secondo le indicazioni) e la pancreatite acuta, sebbene ritenga giustificata l'aggiunta di un'avvertenza. Tale conclusione si basa anche su un meccanismo sottostante plausibile (possibilità di pancreatite secondaria a DSO).

Tenuto conto di ciò, il PRAC ritiene che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti ossicodone debbano essere modificate di conseguenza.

Dopo averle analizzate, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni generali e le motivazioni per la raccomandazione del PRAC.

**Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni>
all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ossicodone il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> ossicodone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Ossicodone deve essere somministrato con cautela nei pazienti con:

...pancreatite...malattie delle vie biliari...

[...]

Patologie epatobiliari

Ossicodone può causare disfunzione e spasmo dello sfintere di Oddi, con conseguente innalzamento della pressione intrabiliare e aumento del rischio di sintomi a carico delle vie biliari e pancreatite. Pertanto, ossicodone deve essere somministrato con cautela nei pazienti con pancreatite e malattie delle vie biliari.

[...]

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte all'interno delle Patologie epatobiliari nella classificazione per sistemi e organi (SOC), con frequenza *non nota*:

Disfunzione dello sfintere di Oddi

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Informi il medico o il farmacista prima di prendere <prodotto> se:

- *ha un'infezione del pancreas (che può causare dolore grave all'addome e alla schiena), problemi alla colecisti o al dotto biliare;*
- *ha dolore o fastidio all'addome simile a coliche;*

[...]

Contatti il medico se manifesta un forte dolore alla parte superiore dell'addome che può irradiarsi alla schiena, nausea, vomito o febbre poiché potrebbero essere sintomi associati a infiammazione del pancreas (pancreatite) e delle vie biliari.

[...]

- Paragrafo 4

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con una frequenza non nota:

condizione che colpisce una valvola dell'intestino e può causare un forte dolore alla parte superiore dell'addome (disfunzione dello sfintere di Oddi)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	24 dicembre 2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	22 febbraio 2024