

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto oksikodono periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į gautus pranešimus apie Odi (*Oddi*) rauko disfunkcijos (ORD) 8 atvejus, susijusius su oksikodono vartojimu (4 tikėtinus ir 4 galimus atvejus) ir gautą pranešimą apie 1 ORD atvejį, susijusį su oksikodono-naloksono vartojimu (1 galimą atvejį), paaiškinamą mechanizmą, nurodytą opioidų sukeltus rauko spazmus aprašančioje literatūroje (pvz., Voorthuizen et al. 2000 ir Thompson et al. 2001), *PRAC* mano oksikodono vartojimo ir ORD priežastinį ryšį esant bent jau pagrįstai galimą.

Po registracijos buvo nustatyta keletas akivaizdžių atvejų. Iš 8 su oksikodono vartojimu susijusių ORD atvejų 4 buvo tikėtini atvejai; 2 atvejų laikas iki pasireiškimo (angl. *time to onset*, TTO) buvo 1 diena, 1 atvejo TTO buvo 18 dienų, o literatūroje aprašyto 1 perdozavimo kūdikiui atvejo TTO buvo trumpesnis nei 1 diena (González et al. 2020). Pastaruoju perdozavimo kūdikiui atveju taip pat buvo pranešta apie kasos sutrikimą, padidėjusį lipazės ir amilazės aktyvumą, verčiantį manyti apie (ūminį) pankreatitą, o pranešimuose apie kitus 3 tikėtinus ORD atvejus nebuvo minimas (ūminis) pankreatitas. Visais 4 tikėtinais atvejais būklė pagerėjo nutraukus vaistinio preparato vartojimą, o iš jų 3 atvejais pranešėjai padarė aiškią išvadą dėl tikėtino ar pagrįsto ryšio arba nurodė, kad kitų priežastinių veiksnių nėra. Likę 4 ORD atvejai buvo laikomi galimais atvejais, kurių laikas iki pasireiškimo (TTO) buvo atitinkamai 1 diena, 1 diena, 11–16 dienų (Yamada et al. 2009) ir maždaug 1 metai (Kumakura et al. 2020), iš kurių 2 atvejais taip pat pranešta apie (ūminį) pankreatitą. Iš pirmiau minėtų 8 ORD atvejų 4 ORD atvejais buvo aiškiai paminėta apie skausmą (ūminį / tulžies pūslės / priepuolio metu) pilvo srityje arba srityje po krūtinkauliu. Paskutinis atvejis buvo oksikodono-naloksono vaistinių preparatų derinio vartojimas, kurio TTO buvo trumpesnis nei 1 diena, ir būklės pagerėjimas nutraukus vaistinio preparato vartojimą; turint tik glaustą aprašymą, laikyta, kad tai yra galimas atvejis.

Atsižvelgiant į ūminį pankreatitą (ŪP), be pirmiau minėtų 3 ORD atvejų, taip pat į pranešimus apie įvykius, verčiančius manyti apie ŪP (1 tikėtinas perdozavimo kūdikiui atvejis ir 2 galimi atvejai), buvo gauta pranešimų apie dar 2 galimus (ūminio) pankreatito atvejus, bet juose nebuvo minima ORD. Abiejų atvejų TTO buvo maždaug 1 diena, o būklė pagerėjo nutraukus vaistinio preparato vartojimą, bet vienu atveju išpainiojo sepsis – kasos pažeidimas yra dažnas įvykis septiniam šokui (Chaari et al. 2016), o kitas atvejis buvo susijęs su perdozavimu suaugusiajam, neturint specifinės informacijos apie tai, ar kartu arba anksčiau buvo gausiai vartojama kitų vaistinių preparatų, ir esant iškraipantiems veiksniai – celiakijai, kuri siejama su pankreatito atsiradimu (Sadr-Azodi et al. 2012). Atsižvelgdamas į tai, kad iš viso būta 3 galimų atvejų be perdozavimo ir su praneštu ŪP, bet nebūta tikėtinų atvejų be perdozavimo, *PRAC* mano, kad nepakanka įrodymų, leidžiančių daryti galutinę išvadą apie (ženklime nurodomo) oksikodono vartojimo ir ŪP priežastinį ryšį, tačiau įspėjimo įtraukimą laiko esant pagrįstu. Šią išvadą dar labiau sustiprina paaiškinamas pagrindinis mechanizmas (ORD atžvilgiu antrinio pankreatito galimybė).

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, *PRAC* priėjo išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra oksikodono, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pataisyti.

Išnagrinėjusi *PRAC* rekomendaciją, žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria bendrosiomis *PRAC* išvadoms ir rekomendacijos pagrindui.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl oksikodono, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra oksikodono, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja, kad registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygos būtų pakeistos.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Oksikodono reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems:

...Pankreatitu... Tulžies latakų ligomis...

[...]

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Oksikodonas gali sukelti Odi (Oddi) rauko disfunkciją bei spazmą ir taip padidinti spaudimą tulžies latakuose ir padidinti tulžies latakų simptomų bei pankreatito riziką. Todėl oksikodono reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems pankreatitu ir tulžies latakų ligomis.

[...]

- 4.8 skyrius

Prie kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų pagal organų sistemų klasę (OSK) turi būti pridėta (-os) toliau nurodyta (-os) nepageidaujama (-os) reakcija (-os), kurios (-ių) dažnis *nežinomas*:

Odi (Oddi) rauko disfunkcija

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti <vaisto pavadinimas>, jeigu:

- *sergate kasos uždegimu (kuris gali sukelti stiprų pilvo ir nugaros skausmą), Jums yra tulžies pūslės ar tulžies latakų sutrikimų;*
- *jaučiate diegiantį pilvo skausmą arba nemalonų pojūtį (diskomfortą);*

[...]

Kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškia stiprus viršutinės pilvo srities skausmas, kuris gali būti plintantis į nugarą, pykinimas, vėmimas arba karščiavimas, nes tai gali būti simptomai, susiję su kasos uždegimu (pankreatitu) ir tulžies latakų sistemos uždegimu.

[...]

- 4 skyrius

Turi būti pridėta (-os) toliau nurodyta (-os) nepageidaujama (-os) reakcija (-os), kurios (-ių) dažnis *nežinomas*:

Žarnų rauko sutrikimas, galintis sukelti stiprų viršutinės pilvo srities skausmą (Odi (Oddi) rauko disfunkcija)

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2023 m. lapkričio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2023-12-24
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2024-02-22