

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par oksikodona periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā 8 ar oksikodonu saistītos gadījumus, kad ziņots par Odi (*Oddi*) sfinktera disfunkciju (*Sphincter of Oddi – SOD*) (4 varbūtēji un 4 iespējami gadījumi), un 1 ar oksikodonu-naloksonu saistīto gadījumu, kad ziņots par SOD (1 iespējams gadījums), literatūrā minēto ticamo darbības mehānismu ar aprakstītām opioīdu izraisītām sfinktera spazmām (piemēram, *Voorthuizen et al.* 2000 un *Thompson et al.* 2001), *PRAC* atzīst, ka cēloņsakarība starp oksikodonu un SOD ir vismaz pamatoti iespējama.

Pēcreģistrācijas periodā konstatēti vairāki izteikti gadījumi. No 8 ar oksikodonu saistītajiem SOD gadījumiem 4 gadījumi bija varbūtēji; 2 gadījumos laiks līdz sākumam (LLS) bija 1 diena, 1 gadījumā LLS bija 18 dienas, un 1 literatūrā minētā pārdozēšanas gadījumā zīdainim LLS bija < 1 diena (*González et al.* 2020). Pēdējā minētajā pārdozēšanas gadījumā zīdainim ziņots arī par aizkuņģa dziedzera traucējumiem, paaugstinātu lipāzes un amilāzes līmeni, kas liecina par (akūtu) pankreatītu, taču pārējos 3 varbūtējos SOD gadījumos netika ziņots par (akūtu) pankreatītu. Visos 4 varbūtējos gadījumos bija pozitīvs iznākums pēc zāļu lietošana pārtraukšanas, un 3 no tiem ziņotāji skaidri secināja varbūtēju vai pietiekamu saistību vai norādīja citu cēlonisku faktoru neesamību. Pārējos 4 SOD gadījumus uzskatīja par iespējamiem gadījumiem ar LLS attiecīgi 1 diena, 1 diena, 11–16 dienas (*Yamada et al.* 2009) un ~1 gads (*Kumakura et al.* 2020), 2 no šiem gadījumiem ziņots arī par (akūtu) pankreatītu. No minētajiem 8 SOD gadījumiem 4 SOD gadījumos skaidri minētas sāpes (akūtas/žults/lēkmjveida) vēderā vai zemribu apvidū. Pēdējais gadījums bija oksikodona-naloksona zāļu kombinācijas lietotājam ar LLS < 1 diena un pozitīvu iznākumu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, taču gadījuma apraksts bija īss, tāpēc šis uzskatāms par iespējamu gadījumu.

Attiecībā uz akūtu pankreatītu (AP) papildus 3 iepriekš minētajiem SOD gadījumiem ziņoti arī gadījumi, kas liecina par AP (1 varbūtējs pārdozēšanas gadījums zīdainim un 2 iespējami gadījumi), bija 2 papildu iespējami gadījumi, kuros ziņots par (akūtu) pankreatītu, bet nav ziņots par SOD. Abos gadījumos LLS bija ~1 diena un bija pozitīvs iznākums pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, taču viens gadījums tika kļūdaini sajaukts ar sepsi — septiskā šoka gadījumā aizkuņģa dziedzera bojājums ir bieži sastopams (*Chaari et al.* 2016), un otrs gadījums bija pārdozēšanas gadījums pieaugušajam bez konkrētas informācijas par to, vai vienlaikus pārmērīgi vai arī pagātnē lietotas citas zāles, bija arī jāucēfaktors: celiakijas slimība, kas ir saistīta ar pankreatīta attīstību (*Sadr-Azodi et al.* 2012). Ņemot vērā pavisam 3 iespējamus gadījumus bez pārdozēšanas, kuros ziņots par AP, un varbūtēju gadījumu bez pārdozēšanas neesamību, *PRAC* atzīst, ka nav pietiekamu pierādījumu, lai noteikti secinātu cēloņsakarību starp oksikodona lietošanu (atbilstoši apstiprinātajām indikācijām) un AP, taču brīdinājuma pievienošana uzskatāma par pamatotu. Vēl vairāk to atbalsta ticams darbības mehānisms (SOD izraisīta pankreatīta iespējamība).

Ņemot vērā iepriekš sniegto informāciju, *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāgroza oksikodonu saturošu zāļu informācija.

Pēc *PRAC* ieteikuma izskatīšanas Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par oksikodonu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu oksikodonu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

• 4.4. apakšpunkts

Oksikodons jālieto piesardzīgi pacientiem, kam ir:

...Pankreatīts...Žultsceļu slimības...

[...]

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Oksikodons var izraisīt Odi sfinktera disfunkciju un spazmas, tādējādi paaugstinot intrabiliāro spiedienu un paaugstinot žultsceļu simptomu un pankreatīta rašanās risku. Tāpēc pacientiem ar pankreatītu un žultsceļu slimībām oksikodons jālieto piesardzīgi.

[...]

• 4.8. apakšpunkts

OSK “Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi” jāpapildina ar šādu nevēlamo blakusparādību, kuras biežums *nav zināms*:

Odi sfinktera disfunkcija

Lietošanas instrukcija

• 2. punkts

Pirms <zāļu> lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir aizkuņģa dziedzera iekaisums (kas var izraisīt smagas sāpes vēderā un mugurā), žultspūšļa vai žultsvada darbības traucējumi;
- Jums ir koliku veida sāpes vēderā vai diskomforts;

[...]

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir stipras sāpes vēdera augšdaļā, kas var izstarot uz muguru, slikta dūša, vemšana vai drudzis, jo tie var būt simptomi, kas saistīti ar aizkuņģa dziedzera iekaisumu (pankreatītu) un žultsceļu sistēmu.

[...]

• 4. punkts

Jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība, kuras biežums nav zināms:

Traucējums, kas ietekmē vārstu zarnās un var izraisīt stipras sāpes vēdera augšdaļā (Odi sfinktera disfunkcija)

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2023. gada novembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2023. gada 24. decembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2024. gada 22. februāris