

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor oxycodon, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Rekening houdend met de 8 oxycodon-specifieke gevallen waarin sfincter van Oddi-disfunctie (SOD) (4 waarschijnlijke en 4 mogelijke gevallen) werd gemeld en 1 oxycodon-naloxon-geval waarin SOD (1 mogelijk) werd gemeld, het plausibele mechanisme dat in de literatuur werd gemeld waarbij opioïde-geïnduceerde spasmen van de sfincter worden beschreven (bijv. Voorthuizen et al. 2000 en Thompson et al. 2001), is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen oxycodon en SOD op zijn minst een redelijke mogelijkheid is.

Er werden verscheidene sterke post-marketinggevallen vastgesteld. Van de 8 oxycodon-specifieke gevallen van SOD waren er 4 waarschijnlijke gevallen; 2 gevallen hadden een tijd tot optreden (*time to onset*, TTO) van 1 dag, 1 geval had een TTO van 18 dagen en er was 1 geval van overdosering uit de literatuur waarbij een zuigeling een TTO van < 1 dag had (González et al. 2020). In het laatste geval van overdosering bij de zuigeling werd ook melding gemaakt van een pancreasaandoening, lipase en amylase verhoogd, wat wijst op (acute) pancreatitis, terwijl bij de andere 3 waarschijnlijke SOD-gevallen geen melding werd gemaakt van (acute) pancreatitis. Alle 4 waarschijnlijke gevallen hadden een positieve de-provocatie, en in 3 daarvan kwamen de melders expliciet tot de conclusie dat er een waarschijnlijk of redelijk verband was, of wezen zij op het ontbreken van andere oorzakelijke factoren. De overige 4 SOD-gevallen werden beschouwd als mogelijke gevallen met een tijd tot optreden (TTO) van respectievelijk 1 dag, 1 dag, 11-16 dagen (Yamada et al. 2009), en ~1 jaar (Kumakura et al. 2020), waarbij in 2 gevallen ook melding werd gemaakt van (acute) pancreatitis. Van de bovenstaande 8 SOD-gevallen werd bij 4 SOD-gevallen expliciet melding gemaakt van pijn (acuut/galwegen/bij aanvallen) in het abdominale of hypochondriale gebied. Het laatste geval was een gebruiker van een oxycodon-naloxon combinatieproduct, met een TTO < 1 dag en een positieve de-provocatie maar kort narratief, en werd daarom beschouwd als een mogelijk geval.

Wat acute pancreatitis (AP) betreft, waren er naast de 3 bovengenoemde SOD-gevallen, die ook melding maken van voorvallen die wijzen op AP (1 waarschijnlijk geval van overdosering bij een zuigeling en 2 mogelijke gevallen), 2 extra mogelijke gevallen met melding van (acute) pancreatitis, maar waarbij geen melding werd gemaakt van SOD. Beide gevallen hadden een TTO van ~1 dag en een positieve wegname van de provocatie, maar één geval werd verstoord door sepsis – pancreasletsel komt vaak voor bij septische shock (Chaari et al 2016). Het andere geval betrof een geval van overdosering bij een volwassene over wie er geen specifieke informatie was over eventueel gelijktijdig overmatig gebruik van geneesmiddelen of overmatig gebruik in het verleden en bij wie sprake was van een versturende factor: coeliakie die verband houdt met de ontwikkeling van pancreatitis (Sadr-Azodi et al. 2012). Gezien het totaal van 3 *mogelijke* gevallen van niet-overdosering waarbij AP werd gemeld, maar de afwezigheid van *waarschijnlijke* gevallen van niet-overdosering, is het PRAC van mening dat er onvoldoende bewijs is om definitief een causaal verband te kunnen vaststellen tussen (on-label) oxycodon-gebruik en AP, maar wordt de toevoeging van een waarschuwing gerechtvaardigd geacht. Dit wordt verder ondersteund door een plausibel onderliggend mechanisme (mogelijkheid van pancreatitis secundair aan SOD).

Gebaseerd op de bovenstaande overwegingen heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die oxycodon bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Na bestudering van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de door het PRAC getrokken algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor oxycodon is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) oxycodon bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) adviseert om de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Oxycodon dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met:

...Pancreatitis...Aandoeningen van de galwegen...

[...]

Lever- en galaandoeningen

Oxycodon kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor de intrabiliaire druk toeneemt en het risico op symptomen van de galwegen en pancreatitis toeneemt. Daarom dient oxycodon met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.

[...]

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC 'Lever- en galaandoeningen' met als frequentie *Niet bekend*:

Sfincter van Oddi-disfunctie

Bijsluiter

- Rubriek 2

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u <product> inneemt als u:

- *ontsteking van de alvleesklier heeft (wat ernstige pijn in de buik en rug kan veroorzaken), problemen met uw galblaas of galwegen heeft;*
- *last heeft van koliekachtige buikpijn of ongemak;*

[...]

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van erge pijn in de bovenbuik, die mogelijk naar de rug uitstraalt, of van misselijkheid, braken of koorts. Deze klachten kunnen namelijk samenhangen met ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) en het galwegsysteem.

[...]

- Rubriek 4

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd met als frequentie 'Niet bekend':

Een probleem met een klep in de darmen, dat erge pijn in de bovenbuik kan veroorzaken (sfincter van Oddi-disfunctie)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2023, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	24 december 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	22 februari 2023