

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for oksykodon er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Tatt i betraktning de 8 oksykodonspesifikke tilfellene som rapporterer dysfunksjon i Oddis sfinkter (4 sannsynlige og 4 mulige tilfeller) og 1 tilfelle med oksykodon-nalokson som rapporterer dysfunksjon i Oddis sfinkter (1 mulig), hvor den plausible mekanismen rapportert i litteraturen beskriver opioidinduserte spasmer i sfinkter (f.eks. Voorthuizen et al. 2000, og Thompson et al. 2001), anser PRAC at en årsakssammenheng mellom oksykodon og dysfunksjon i Oddis sfinkter i det minste er en rimelig mulighet.

Flere sterke tilfeller ble identifisert etter markedsføring. Blant de 8 oksykodonspesifikke tilfellene av dysfunksjon i Oddis sfinkter var det 4 sannsynlige tilfeller; 2 tilfeller hadde en tid til forekomst på 1 dag, 1 tilfelle hadde en tid til forekomst på 18 dager og 1 overdosetilfelle fra litteraturen som involverte et spedbarn hadde en tid til forekomst på < 1 dag (González et al. 2020). Sistnevnte overdosetilfelle med et spedbarn rapporterte også pankreatisk sykdom, økt lipase og amylase, noe som tyder på (akutt) pankreatitt, mens de andre 3 sannsynlige tilfellene av dysfunksjon i Oddis sfinkter ikke rapporterte (akutt) pankreatitt. Alle de 4 sannsynlige tilfellene hadde en positiv de-challenge, og i 3 av dem konkluderte rapportørene eksplisitt at det var en sannsynlig eller rimelig sammenheng, eller påpekte fraværet av andre årsaksfaktorer. De resterende 4 tilfellene av dysfunksjon i Oddis sfinkter ble vurdert som mulige tilfeller med en tid til forekomst på henholdsvis 1 dag, 1 dag, 11–16 dager (Yamada et al. 2009), og ~1 år (Kumakura et al. 2020), hvorav 2 tilfeller også rapporterte (akutt) pankreatitt. Av de ovennevnte 8 tilfellene av dysfunksjon i Oddis sfinkter nevnte 4 tilfeller av dysfunksjon i Oddis sfinkter eksplisitt smerte (akutt/galle/anfall) i abdominal eller hypokondriell region. Det siste tilfellet var en bruker av et oksykodon-nalokson-kombinasjonsprodukt, med en tid til forekomst på < 1 dag, og positiv de-challenge, men en kort rapport og ble derfor vurdert som et mulig tilfelle.

Når det gjelder akutt pankreatitt, i tillegg til de 3 tilfellene av dysfunksjon i Oddis sfinkter ovenfor, som også rapporterte hendelser som tyder på akutt pankreatitt (1 sannsynlig overdosetilfelle med et spedbarn og 2 mulige tilfeller), var det ytterligere 2 mulige tilfeller som rapporterte (akutt) pankreatitt, men som ikke rapporterte dysfunksjon i Oddis sfinkter. Begge tilfellene hadde en tid til forekomst på ~1 dag og en positiv de-challenge, men ett tilfelle ble komplisert av sepsis – bukspyttkjertelskade er vanlig ved septisk sjokk (Chaari et al. 2016) – og det andre tilfellet gjaldt et overdosetilfelle med en voksen person uten spesifikk informasjon om hvorvidt det ble misbrukt andre legemidler samtidig eller tidligere, og med en kompliserende faktor: cøliaki, som er forbundet med utvikling av pankreatitt (Sadr-Azodi et al. 2012). Tatt i betraktning de totalt 3 *mulige* ikke-overdosetilfellene som rapporterte akutt pankreatitt, men fraværet av *sannsynlige* ikke-overdosetilfeller, anser PRAC at det er utilstrekkelig bevis for å definitivt konkludere at det er et kausalt forhold mellom (godkjent) oksykodonbruk og akutt pankreatitt, men det anses som berettiget at det legges til en advarsel. Dette støttes videre av en plausibel underliggende mekanisme (mulighet for pankreatitt sekundært til dysfunksjon i Oddis sfinkter).

Tatt i betraktning det ovennevnte konkluderte PRAC med at produktinformasjonen for produkter som inneholder oksykodon bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRAC-anbefalingen, samtykker CMDh i PRACs overordnede konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for oksykodon mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder oksykodon er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler at markedsføringstillatelsen(e) skal endres.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

Oksykodon må administreres med forsiktighet hos pasienter med:

...Pankreatitt...Sykdommer i galleveiene...

[...]

Sykdommer i lever og galleveier

Oksykodon kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, og dermed øke intrabiliært trykk og øke risikoen for galleveissymptomer og pankreatitt. Derfor skal oksykodon administreres med forsiktighet hos pasienter med pankreatitt og sykdommer i galleveiene.

[...]

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) bør legges til under organklassen Sykdommer i lever og galleveier, med frekvensen *Ikke kjent*:

Dysfunksjon i Oddis sfinkter

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Snakk med lege eller apotek før du bruker <produkt> dersom du:

- *har betennelse i bukspyttkjertelen (som kan forårsake sterke smerter i magen og ryggen), problemer med galleblæren eller gallegangen;*
- *har kolikkaktige magesmerter eller ubehag;*

[...]

Kontakt legen din dersom du opplever sterke smerter i øvre del av magen som muligens stråler ut i ryggen, kvalme, oppkast eller feber, da dette kan være symptomer forbundet med betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) og galleveissystemet.

[...]

- Avsnitt 4

Følgende bivirkning(er) skal legges til med frekvensen *Ikke kjent*:

Et problem som påvirker en klaff i tarmen som kan forårsake kraftige øvre magesmerter (forstyrrelse i Oddis sfinkter)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	November 2023 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	24. desember 2023
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	22. februar 2024