

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących oksykodonu, wnioski naukowe są następujące:

Biorąc pod uwagę 8 przypadków (4 prawdopodobne i 4 możliwe) dysfunkcji zwieracza Oddiego (SOD, ang. Sphincter of Oddi Dysfunction) zgłoszonych w związku ze stosowaniem oksykodonu oraz 1 przypadek (1 możliwy) SOD zgłoszony w związku ze stosowaniem oksykodonu w skojarzeniu z naloksonem, oraz wiarygodny mechanizm opisany w piśmiennictwie dotyczącym skurczy zwieracza wywołanych opioidami (np. Voorthuizen i wsp. 2000 oraz Thompson i wsp. 2001), komitet PRAC uznał związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem oksykodonu a SOD jako co najmniej uzasadnioną możliwość.

Zidentyfikowano kilka istotnych przypadków po wprowadzeniu produktu do obrotu. Spośród 8 przypadków SOD związanych ze stosowaniem oksykodonu 4 przypadki były możliwe, w 2 przypadkach czas do wystąpienia (TTO, ang. time to onset) wynosił 1 dzień, w 1 przypadku TTO wynosił 18 dni, a 1 przypadek przedawkowania pochodził z piśmiennictwa i dotyczył niemowlęcia z TTO poniżej 1 dnia (González i wsp. 2020). Ten przypadek przedawkowania u niemowlęcia wiązał się również z zaburzeniami trzustki, zwiększeniem aktywności lipazy i amylazy, co może wskazywać na (ostre) zapalenie trzustki, natomiast w pozostałych 3 możliwych przypadkach SOD nie obserwowano (ostrego) zapalenia trzustki. We wszystkich 4 prawdopodobnych przypadkach odnotowano pozytywny skutek odstawienia leku (ang. positive de-challenge), a w 3 z nich osoby zgłaszające wyraźnie wskazały na możliwy lub uzasadniony związek lub wskazały brak innych czynników przyczynowych. Pozostałe 4 przypadki SOD uznano za możliwe przypadki z TTO wynoszącym odpowiednio 1 dzień, 1 dzień, 11-16 dni (Yamada i wsp. 2009) oraz około 1 roku (Kumakura i wsp. 2020), z czego w 2 przypadkach zaobserwowano również (ostre) zapalenie trzustki. Spośród 8 powyższych przypadków SOD, w 4 przypadkach SOD wyraźnie wskazywano na ból (ostry, żółciowy, o charakterze napadowym) w obszarze brzucha lub podżebrowym. Ostatni przypadek dotyczył pacjenta przyjmującego produkt złożony zawierający oksykodon z naloksonem, z TTO wynoszącym poniżej 1 dnia oraz opisanym zwięźle pozytywnym skutkiem odstawienia leku i w związku z tym uznano go za możliwy przypadek.

W odniesieniu do ostrego zapalenia trzustki (AP, ang. acute pancreatitis), oprócz 3 przypadków SOD przytoczonych powyżej, w tym zgłoszonych zdarzeń mogących wskazywać na AP (1 prawdopodobny przypadek przedawkowania u niemowlęcia oraz 2 możliwe przypadki), zgłoszono również 2 dodatkowe możliwe przypadki (ostrego) zapalenia trzustki, ale bez SOD. W obu przypadkach TTO wyniósł około 1 dnia i stwierdzono pozytywny skutek odstawienia leku, jednak obraz jednego przypadku był zakłócony posocznicą — uszkodzenie trzustki jest częste we wstrząsie septycznym — (Chaari i wsp. 2016), natomiast drugi przypadek dotyczył przedawkowania u osoby dorosłej, jednak w odniesieniu do niego nie zamieszczono informacji, czy inne leki były stosowane w zbyt dużych dawkach jednocześnie lub w przeszłości, natomiast przypadek ten wiązał się z występowaniem czynnika zakłócającego — celiakii, która jest powiązana z rozwojem zapalenia trzustki (Sadr-Azodi i wsp. 2012). Biorąc pod uwagę ogółem 3 *możliwe* przypadki inne niż związane z przedawkowaniem, gdzie zaobserwowano AP, ale brak *prawdopodobnych* przypadków innych niż związane z przedawkowaniem, komitet PRAC uznał, że nie ma wystarczających dowodów definitywnie wskazujących na związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem oksykodonu (zgodnie ze wskazaniem) a AP, jednakże dodatkowe ostrzeżenie uznaje się za zasadne. Jest to ponadto poparte prawdopodobnym zasadniczym mechanizmem (możliwość wystąpienia zapalenia trzustki spowodowanego SOD).

Uwzględniając powyższe komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających oksykodon należy odpowiednio zmienić.

Grupa koordynacyjna CMDh, po zapoznaniu się z zaleceniami komitetu PRAC, zgodziła się z ogólnymi wnioskami i uzasadnieniem komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących oksykodonu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną oksykodon pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

• Punkt 4.4

Oksykodon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z:

...zapaleniem trzustki...chorobami dróg żółciowych...

[...]

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Oksykodon może powodować dysfunkcję oraz skurcz zwieracza Oddiego, zwiększając w ten sposób ciśnienie wewnątrz przewodów żółciowych oraz zwiększając ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych oraz zapalenia trzustki. W związku z tym oksykodon należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zapaleniem trzustki oraz z chorobami dróg żółciowych.

[...]

• Punkt 4.8

Poniższe działanie niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „Częstość nieznana”

Dysfunkcja zwieracza Oddiego

Ulotka dla pacjenta

• Punkt 2

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie przed przyjęciem leku <nazwa własna>, jeśli pacjent:

- *ma zapalenie trzustki (które może powodować silny ból brzucha oraz pleców), dolegliwości dotyczące pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych;*
- *ma ból brzucha przypominający kolkę lub odczuwa podobny dyskomfort;*

[...]

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi silny ból w górnej części brzucha, mogący promieniować na plecy, nudności, wymioty lub gorączka, ponieważ mogą to być objawy związane z zapaleniem trzustki i dróg żółciowych.

[...]

• Punkt 4

Poniższe działanie niepożądane należy dodać z częstością występowania „Częstość nieznana”:

Zaburzenie wpływające na zastawkę w jelitach, mogące powodować silny ból w górnej części brzucha (dysfunkcja zwieracza Oddiego)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w listopadzie 2023 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	24 grudnia 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	24 lutego 2024 r.