

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru oxicodonă, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere cele 8 cazuri cu disfuncție a sfîcterului Oddi (DSO) raportate specific pentru oxicodonă (4 cazuri probabile și 4 posibile) și 1 caz cu DSO raportat specific pentru oxicodonă-naloxonă (1 posibil), mecanismul plauzibil raportat în literatura de specialitate care descrie spasme ale sfîcterului induse de opioid (de exemplu, Voorthuizen et al. 2000 și Thompson et al. 2001), PRAC consideră că o relație dintre oxicodonă și DSO este o posibilitate cel puțin rezonabilă.

Ulterior punerii pe piață au fost identificate câteva cazuri semnificative. Dintre cele 8 cazuri cu DSO raportate specific pentru oxicodonă, 4 au fost cazuri probabile; 2 cazuri au prezentat un timp până la debut (TPD) de 1 zi, 1 caz a avut un TPD de 18 zile, iar 1 caz care a implicat supradozaj la un nou-născut, provenit din literatura de specialitate, a avut un TPD < 1 zi (González et al. 2020). Pentru ultimul caz cu supradozaj la nou-născut s-a raportat și afecțiune pancreatică, lipazemie și amilazemie crescute, care sunt sugestive pentru pancreatită (acută), în timp ce pentru celelalte 3 cazuri cu DSO probabile nu s-a raportat pancreatită (acută). Toate cele 4 cazuri probabile au prezentat un răspuns pozitiv la întreruperea administrării și la 3 dintre ele raportorii au concluzionat în mod explicit că există o relație probabilă sau rezonabilă sau au indicat absența altor factori cauzatori. Celelalte 4 cazuri cu DSO rămase au fost considerate cazuri posibile, cu timp până la debut (TPD) de 1 zi, 1 zi, 11-16 zile (Yamada et al. 2009) și, respectiv ~1 an (Kumakura et al. 2020), iar pentru 2 cazuri dintre acestea s-a raportat și pancreatită (acută). Dintre cele 8 cazuri cu DSO de mai sus, în 4 cazuri cu DSO s-a menționat în mod explicit durere (acută/biliară/criză) în regiunea abdominală sau hipocondrială. Cazul prezentat la final a fost un utilizator al unui medicament care conținea combinația oxicodonă-naloxonă, cu un TPD < 1 zi și răspuns pozitiv la întreruperea administrării, dar rezumat pe scurt și, prin urmare, a fost considerat un caz posibil.

În ceea ce privește pancreatita acută (PA), în plus față de cele 3 cazuri cu DSO de mai sus, pentru care s-au raportat și evenimente care sugerează PA (1 caz probabil de supradozaj la nou-născut și 2 cazuri posibile), au existat 2 cazuri posibile suplimentare, pentru care s-a raportat pancreatită (acută), dar nu s-a raportat DSO. Ambele cazuri au prezentat un TPD de ~ 1 zi și un răspuns pozitiv la întreruperea administrării, dar un caz a fost confundat cu septicemie - afectarea pancreatică este frecventă în șocul septic (Chaari et al 2016) - iar celălalt caz se referea la un caz de supradozaj la adult, fără informații specifice dacă s-au utilizat alte medicamente în mod excesiv concomitent sau în antecedente, precum și cu factor care poate genera confuzie: boală celiacă, care este asociată cu dezvoltarea pancreatitei (Sadr-Azodi et al. 2012). Având în vedere numărul total de 3 cazuri *posibile* care nu implică supradozaj pentru care s-a raportat PA dar și absența cazurilor *probabile* care nu implică supradozaj, PRAC consideră că nu există suficiente dovezi pentru a concluziona în mod definitiv în legătură cu o relație cauzală între utilizarea de oxicodonă (cu prescripție) și PA, dar adăugarea unei atenționări este considerată justificată. Acest aspect este sprijinit și de un mecanism subiacent plauzibil (posibilitatea de pancreatită, secundar unei DSO).

Având în vedere cele de mai sus, concluzia PRAC este că informațiile referitoare la medicamentele care conțin oxicodonă trebuie modificate corespunzător.

După analizarea recomandărilor PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale ale PRAC și cu motivele recomandării.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru oxicodonă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin oxicodonă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificate condițiile autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

• Secțiunea 4.4

Oxicodona trebuie administrată cu precauție la pacienții cu:

...Pancreatită...Afecțiuni ale tractului biliar...

[...]

Tulburări hepatobiliare

Oxicodona poate determina disfuncția și spasmul sfincterului Oddi, amplificând astfel presiunea intrabilă și crescând riscul de simptome ale tractului biliar și de pancreatită. Prin urmare, oxicodona trebuie administrată cu precauție la pacienții cu pancreatită și afecțiuni ale tractului biliar.

• Secțiunea 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată/Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la rubrica Tulburări hepatobiliare, cu frecvență *Necunoscută*:

Disfuncție a sfincterului Oddi

Prospect

• Secțiunea 2

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați <medicamentul> dacă:

- *aveți o inflamație a pancreasului (care poate determina durere severă la nivelul abdomenului și spatelui), probleme cu vezica biliară sau canalul biliar;*
- *aveți durere abdominală sub formă de colică sau disconfort;*

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați durere severă în partea superioară a abdomenului, care poate iradia spre spate, greață, vărsături sau febră, deoarece acestea pot fi simptome asociate cu inflamația pancreasului (pancreatită) și a sistemului tractului biliar.

[...]

• Secțiunea 4

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată/Următoarele reacții adverse trebuie adăugate cu frecvență *Necunoscută*:

O problemă care afectează o valvă de la nivelul intestinului, care poate cauza durere severă în partea superioară a abdomenului (disfuncție a sfincterului Oddi)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh noiembrie 2023
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	24 decembrie 2023
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	22 februarie 2024