

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre oxykodón sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na 8 hlásených prípadov dysfunkcie Oddiho zvierača (SOD) špecifických pre oxykodón (4 pravdepodobné a 4 možné prípady), 1 hlásený prípad SOD spojený s oxykodónom/naloxónom (1 možný prípad) a vierohodný mechanizmus uvádzaný v literatúre opisujúcej spazmy zvierača indukované opiátmi (napr. Voorthuizen a kol., 2000 a Thompson a kol., 2001) výbor PRAC usudzuje, že príčinný vzťah medzi oxykodónom a SOD je prinajmenšom odôvodnená možnosť.

Po uvedení na trh bolo identifikovaných niekoľko významných prípadov. Z 8 prípadov SOD špecifických pre oxykodón boli 4 prípady pravdepodobné, 2 prípady mali čas do nástupu (TTO) 1 deň, 1 prípad mal TTO 18 dní a 1 prípad predávkovania z literatúry u dojčat'a mal TTO < 1 deň (González a kol., 2020). Pri poslednom prípade predávkovania u dojčat'a boli hlásené aj porucha pankreasu, zvýšená hladina lipázy a amylázy, čo naznačuje (akútnu) pankreatitídu, zatiaľ čo pri ďalších 3 pravdepodobných prípadoch SOD nebola hlásená (akútna) pankreatitída. Všetky 4 pravdepodobné prípady boli spojené s pozitívnou dechallenge (vymiznutie nežiaducich reakcií po vysadení lieku) a pri 3 z nich nahlasovatelia výslovne dospeli k záveru o pravdepodobnom alebo odôvodnenom vzťahu alebo upozornili na neprítomnosť iných príčinných faktorov. Zvyšné 4 prípady SOD sa považovali za možné prípady s časom do nástupu (TTO) 1 deň, 1 deň, 11 – 16 dní (Yamada a kol., 2009) a ~ 1 rok (Kumakura a kol., 2020), pričom pri 2 prípadoch bola hlásená aj (akútna) pankreatitída. Spomedzi 8 vyššie uvedených prípadov SOD bola pri 4 prípadoch SOD výslovne uvedená bolesť (akútna/biliárna/pri ataku) v abdominálnej alebo hypochondriálnej oblasti. Posledný prípad bol u používateľa kombinovaného lieku obsahujúceho oxykodón/naloxón s TTO < 1 deň a pozitívnou dechallenge, ale so stručným opisom, a preto sa považoval za možný prípad.

Pokiaľ ide o akútnu pankreatitídu (AP), okrem 3 vyššie uvedených prípadov SOD, pri ktorých boli hlásené aj udalosti naznačujúce AP (1 pravdepodobný prípad predávkovania u dojčat'a a 2 možné prípady), boli hlásené ďalšie 2 možné prípady (akútnej) pankreatitídy, ale nebola hlásená SOD. Obidva prípady mali TTO ~ 1 deň a boli spojené s pozitívnou dechallenge, ale jeden prípad bol ovplyvnený sepsou – pri septickom šoku je bežné poškodenie pankreasu (Chaari a kol., 2016) –, a druhý prípad sa týkal predávkovania u dospelého bez konkrétnych informácií o tom, či sa používali nadmerne ďalšie lieky súbežne alebo v minulosti, a s ovplyvňujúcim faktorom: celiakiou, ktorá je spojená so vznikom pankreatitídy (Sadr-Azodi a kol., 2012). Vzhľadom na celkovo 3 možné prípady, ktoré neboli spojené s predávkovaním a pri ktorých bola hlásená AP, ale neprítomnosť pravdepodobných prípadov, ktoré neboli spojené s predávkovaním, výbor PRAC usudzuje, že k dispozícii nie sú dostatočné dôkazy, aby bolo možné definitívne dospieť k záveru o príčinnom vzťahu medzi (registrovaným) použitím oxykodónu a AP, no pridanie upozornenia sa považuje za odôvodnené. To je ďalej podporené vierohodným základným mechanizmom (možnosť pankreatitídy sekundárne po SOD).

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že je potrebné zodpovedajúcim spôsobom zmeniť informácie o liekoch obsahujúcich oxykodón.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre oxykodón je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) oxykodón je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh odporúča, aby boli zmenené podmienky rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

• Časť 4.4

Oxykodón sa má podávať opatrne u pacientov s:

...pankreatitídou...ochorením žlčových ciest...

[...]

Poruchy pečene a žlčových ciest

Oxykodón môže spôsobiť dysfunkciu a spazmy Oddiho zvierača, a tým zvýšiť intrabiliárny tlak a zvýšiť riziko príznakov postihujúcich žlčové cesty a pankreatitídy. Preto sa musí oxykodón u pacientov s pankreatitídou a ochorením žlčových ciest podávať opatrne.

[...]

• Časť 4.8

V časti SOC Poruchy pečene a žlčových ciest je potrebné pridať nasledujúcu nežiaducu reakciu (nasledujúce nežiaduce reakcie) s frekvenciou *Neznáme*:

Dysfunkcia Oddiho zvierača

Písomná informácia pre používateľa

• Časť 2

Predtým, ako začnete užívať <liek>, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- *máte zápal pankreasu (ktorý môže spôsobiť závažnú bolesť v bruchu a chrbte), problémy so žlčníkom alebo žlčovodom;*
- *máte kolikovitú bolesť brucha alebo nepríjemný pocit;*

[...]

Ak máte závažnú bolesť v hornej časti brucha, ktorá môže vyžarovať do chrbta, nevoľnosť, vraciate alebo máte horúčku, obráťte sa na svojho lekára, pretože by to mohli byť príznaky súvisiace so zápalom pankreasu (pankreatitída) a žlčových ciest.

[...]

• Časť 4

Je potrebné pridať nasledujúcu nežiaducu reakciu (nasledujúce nežiaduce reakcie) s frekvenciou *Neznáme*:

Problém postihujúci chlopňu v črevách, ktorý môže spôsobiť závažnú bolesť v hornej časti brucha (dysfunkcia Oddiho zvierača)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh november 2023
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	24. decembra 2023
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	22. februára 2024