

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za oksikodon so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Z upoštevanjem 8 primerov, specifičnih za oksikodon, pri katerih so poročali o disfunkciji Odijevega sfinktra (SOD – *Sphincter of Oddi Dysfunction*) (4 verjetni in 4 možni primeri), in 1 primera z oksikodonom in naloksonom, pri katerem so poročali o disfunkciji Odijevega sfinktra (1 možen), verjetnega mehanizma, o katerem so poročali v literaturi, kjer so opisovali z opioidi sprožene krče sfinktra (npr. Voorthuizen et al. 2000 in Thompson et al. 2001), odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med oksikodonom in disfunkcijo Odijevega sfinktra vsaj razumna možnost.

V obdobju trženja je bilo ugotovljenih več prepričljivih primerov. Med 8 primeri, specifičnimi za oksikodon, so bili 4 primeri verjetni, 2 primera s časom do pojava (TTO – *time to onset*) 1 dan, 1 primer s časom do pojava 18 dni in 1 primer iz literature, ki je vključeval preveliko odmerjanje pri dojenčku, kjer je bil čas do pojava < 1 dan (González et al. 2020). Pri slednjem primeru prevelikega odmerjanja pri dojenčku so poročali tudi o motnji trebušne slinavke ter zvišanih vrednostih lipaze in amilaze, kar kaže na (akutni) pankreatitis, medtem ko pri 3 verjetnih primerih disfunkcije Odijevega sfinktra niso poročali o (akutnem) pankreatitisu. Pri vseh 4 verjetnih primerih so simptomi izzveneli po prekinutvi zdravljenja, pri 3 od njih so poročevalci izrecno zaključili, da gre za verjetno ali razumno povezavo, ali pa so opozorili na odsotnost drugih vzročnih dejavnikov. Preostali 4 primeri disfunkcije Odijevega sfinktra so bili ocenjeni kot možni primeri, s časom do pojava 1 dan, 1 dan, 11–16 dni (Yamada et al. 2009) oziroma ~1 leto (Kumakura et al. 2020). Med njimi so pri 2 primerih poročali tudi o (akutnem) pankreatitisu. Od zgoraj navedenih 8 primerov disfunkcije Odijevega sfinktra so pri 4 primerih disfunkcije Odijevega sfinktra izrecno omenili bolečino (akutno/žolčno/v obliki napada) v predelu trebuha ali hipohondrija. Pri zadnjem primeru je šlo za uporabnika kombiniranega zdravila z oksikodonom in naloksonom, pri katerem je bil čas do pojava < 1 dan in so simptomi izzveneli po prekinutvi zdravljenja, vendar je bil zaradi kratkega poteka ocenjen kot možen primer.

V zvezi z akutnim pankreatitisom (AP – *acute pancreatitis*) sta bila poleg 3 zgoraj omenjenih primerov disfunkcije Odijevega sfinktra, pri katerih so poročali tudi o dogodkih, ki kažejo na AP (1 verjeten primer zaradi prevelikega odmerjanja pri dojenčku in 2 možna primera), še 2 dodatna možna primera, pri katerih so poročali o (akutnem) pankreatitisu, ne pa o disfunkciji Odijevega sfinktra. V obeh primerih je bil čas do pojava ~1 dan, simptomi pa so izzveneli po prekinutvi zdravljenja. Pri prvem primeru je na oceno vplivala sepsa – poškodba trebušne slinavke je pogosta pri septičnem šoku (Chaari et al. 2016), drugi primer pa je vključeval preveliko odmerjanje pri odraslem, brez konkretnih informacij o morebitni prekomerni sočasni ali pretekli uporabi drugih zdravil in celiakijo, kot motečim dejavnikom povezanim s pojavom pankreatitisa (Sadr-Azodi et al. 2012). Z upoštevanjem vseh 3 *možnih* primerov, ki niso vključevali prevelikega odmerjanja in pri katerih so poročali o AP, ter z upoštevanjem odsotnosti *verjetnih* primerov, ki niso vključevali prevelikega odmerjanja, odbor PRAC meni, da ni dovolj dokazov, na podlagi katerih bi lahko dokončno sklepali o vzročni povezavi med (indicirano) uporabo oksikodona in AP, vendar je dodatek opozorila utemeljen. To nadalje podpira verjeten osnovni mehanizem (verjetnost pojava pankreatitisa zaradi disfunkcije Odijevega sfinktra).

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da je treba ustrezno spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo oksikodon.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za oksikodon skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) oksikodon, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh priporoča spremembo pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

• Poglavje 4.4

Oksikodon je treba dajati previdno bolnikom s/z:

...pankreatitisom...bolezni žolčnika in žolčevodov ...

[...]

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Oksikodon lahko povzroči disfunkcijo in krče Odijevega sfinktra, s čimer zviša intrabiliarni tlak ter poveča tveganje za simptome v povezavi z bilarnim traktom in pankreatitis. Zato je treba oksikodon bolnikom s pankreatitisom in boleznimi bilarnega trakta dajati previdno.

[...]

• Poglavje 4.8

Pri organskem sistemu »Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov« je treba pri pogostnosti *neznana* dodati naslednji neželeni učinek:

Disfunkcija Odijevega sfinktra

Navodilo za uporabo

• Poglavje 2

Pred jemanjem zdravila <ime zdravila> se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate vnetje trebušne slinavke (kar lahko povzroča hude bolečine v trebuhu in hrbtu), težave z žolčnikom ali žolčevodom;
- imate bolečino ali nelagodje v trebuhu, ki je posledica kolik;

[...]

Obrnite se na zdravnika, če se pri vas pojavijo hude bolečine v zgornjem delu trebuha, ki lahko sevajo v hrbet, siljenje na bruhanje, bruhanje ali zvišana telesna temperatura, saj so to lahko simptomi, povezani z vnetjem trebušne slinavke (pankreatitis) ter žolčnika in žolčevodov.

[...]

• Poglavje 4

Pri pogostnosti »neznana« je treba dodati naslednji neželeni učinek:

Težava, ki vpliva na zaklopko v prebavilih in lahko povzroči hude bolečine v zgornjem delu trebuha (disfunkcija Odijevega sfinktra)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh novembra 2023
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	24. december 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	22. februar 2024