

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för oxikodon dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med beaktande av 8 oxikodonspecifika fall där dysfunktion i Oddis sfinkter (SOD) har rapporterats (4 troliga och 4 möjliga fall) och 1 oxikodon-naloxonfall där SOD har rapporterats (1 möjligt) samt den plausibla mekanism som rapporteras i litteratur där opioidinducerade spasmer i sfinktern beskrivs (t.ex. Voorthuizen et al. 2000 och Thompson et al. 2001) anser PRAC att ett orsakssamband mellan oxikodon och SOD är en åtminstone rimlig möjlighet.

Efter godkännandet för försäljning har flera uttalade fall identifierats. Bland de 8 oxikodonspecifika fallen av SOD var 4 fall troliga; i 2 fall var tiden till symtomdebuten 1 dag, i 1 fall var tiden till symtomdebuten 18 dagar och i 1 fall från litteraturen med överdos hos ett spädbarn var tiden till symtomdebuten < 1 dag (González et al. 2020). I det senare fallet med överdos hos ett spädbarn rapporterades även pankreassjukdom samt förhöjt lipas och amylas, vilket tyder på (akut) pankreatit, medan det i de övriga 3 troliga fallen av SOD inte rapporterades någon (akut) pankreatit. I samtliga 4 troliga fall var dechallenge positiv och i 3 av fallen drog rapportörerna uttryckligen slutsatsen om ett troligt eller rimligt samband, eller pekade på frånvaron av andra orsaksfaktorer. De återstående 4 fallen av SOD betraktades som möjliga fall och tiden till symtomdebuten var 1 dag, 1 dag, 11–16 dagar (Yamada et al. 2009) respektive ~1 år (Kumakura et al. 2020), varav även (akut) pankreatit rapporterades i 2 fall. I 4 av de ovannämnda 8 SOD-fallen nämndes uttryckligen smärta (akut/biliär/attackvis) i buken eller hypokondriet. Det sista fallet gällde en användare av en kombinationsprodukt med oxikodon-naloxon, med en tid till symtomdebuten på < 1 dag och positiv dechallenge, men med en kortfattad beskrivning varför fallet betraktades som ett möjligt fall.

När det gäller akut pankreatit (AP) förelåg det, utöver ovannämnda 3 SOD-fall för vilka även händelser som kunde tyda på akut pankreatit rapporterades (2 möjliga fall och 1 troligt fall av överdos som gällde ett spädbarn) ytterligare 2 fall där (akut) pankreatit men ingen SOD rapporterades. I båda fallen var tiden till symtomdebuten ~1 dag och dechallenge var positiv men ett fall var oklart på grund av sepsis — pankreasskada är vanligt vid septisk chock (Chaari et al 2016). Det andra fallet var ett fall av överdos som gällde en vuxen, utan specifik information om huruvida andra läkemedel hade överanvänts samtidigt eller tidigare och med celiaki som förväxlingsfaktor, vilket är kopplat till utveckling av pankreatit (Sadr-Azodi et al. 2012). Med hänsyn till att akut pankreatit har rapporterats i totalt 3 möjliga fall utan överdos och i inga troliga fall utan överdos anser PRAC att det inte finns tillräckligt med evidens för att definitivt kunna dra slutsatsen om ett orsakssamband mellan (godkänd) oxikodonanvändning och akut pankreatit men att ett tillägg av en varning anses vara berättigat. Detta stöds ytterligare av en plausibel bakomliggande mekanism (möjlig pankreatit sekundärt till SOD).

Med hänsyn till ovanstående har PRAC dragit slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller oxikodon bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för oxikodon anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller oxikodon är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Försiktighet måste iakttas när oxikodon administreras till patienter med:

...pankreatit...sjukdomar i gallvägarna...

[...]

Lever och gallvägar

Oxikodon kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter och därmed öka det intrabiliära trycket och risken för gallvägssymtom och pankreatit. Därför måste oxikodon administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

[...]

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till i organsystemet Lever och gallvägar med frekvensen *Ingen känd frekvens*:

Dysfunktion i Oddis sfinkter

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar <Produktnamn>:

- *om du har inflammation i bukspottkörteln (vilket kan orsaka svår smärta i buken och ryggen), problem med gallblåsan eller gallgångarna*
- *om du har koliksmärta eller en känsla av obehag i magen*

[...]

Kontakta läkare om du upplever svår smärta i övre delen av buken som eventuellt strålar ut i ryggen, illamående, kräkningar eller feber, eftersom detta kan vara symtom förknippade med inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) och gallvägarna.

[...]

- Avsnitt 4

Följande biverkning(ar) ska läggas till med frekvensen *Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)*:

Ett problem som påverkar en ringmuskel (sfinkter) i tarmarna som kan ge svår smärta i övre delen av buken (dysfunktion i Oddis sfinkter)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	November 2023 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	24 december 2023
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	22 februari 2024