

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) oxykodonu byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na 8 nahlášených případů dysfunkce Oddiho svěrače (sphincter of Oddi dysfunction, SOD) (4 pravděpodobných a 4 možných případů) v souvislosti s užíváním oxykodonu a na 1 případ SOD v souvislosti s užíváním oxykodonu +naloxonu (1 možný případ) a s ohledem na pravděpodobný mechanismus popsáný v literatuře u článků týkajících se opioidy indukovaného spazmu Oddiho svěrače (např. Voorthuizen et al. 2000 a Thompson et al. 2001) považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi oxykodonem a SOD přinejmenším za možnou.

Bylo zjištěno několik přesvědčivých případů po uvedení přípravku na trh. Mezi 8 případy SOD nahlášenými v souvislosti s užíváním samotného oxykodonu byly 4 pravděpodobné případy; 2 případy měly dobu nástupu nežádoucího účinku (time to onset, TTO) 1 den, 1 případ měl TTO 18 dnů a 1 případ předávkování dítěte z literatury měl TTO < 1 den (González et al. 2020). U tohoto posledního případu předávkování dítěte byla hlášena také porucha slinivky břišní, zvýšená lipáza a amyláza, což může ukazovat na (akutní) pankreatitidu, zatímco u ostatních 3 pravděpodobných případů SOD nebyla (akutní) pankreatitida hlášena. U všech 4 pravděpodobných případů byla pozitivní dechallenge a u 3 z nich hlásitelé dospěli k jednoznačnému závěru, že je příčinná souvislost pravděpodobná nebo možná, nebo vyloučili jiné příčinné faktory. Zbývající 4 případy SOD byly považovány za možné případy s dobou do nástupu (TTO) 1 den, 1 den, 11–16 dnů (Yamada et al. 2009), respektive ~1 rok (Kumakura et al. 2020), přičemž u 2 z nich byla hlášena také (akutní) pankreatitida. Z výše uvedených 8 případů SOD byla u 4 případů SOD výslovně uvedena bolest (akutní / biliární / při záchvatu) v oblasti břicha nebo hypochondria. Posledním případem byl uživatel kombinovaného přípravku obsahující oxykodon-naloxon s TTO < 1 den a pozitivní dechallenge, avšak s krátkým popisem, a proto byl považován za možný případ.

Co se týče akutní pankreatitidy (AP), kromě 3 případů SOD uvedených výše, u nichž byly hlášeny také nežádoucí účinky ukazující na AP (1 pravděpodobný případ předávkování dítěte a 2 možné případy), byly hlášeny 2 další možné případy (akutní) pankreatitidy, ale bez výskytu SOD. V obou případech byla TTO ~1 den a pozitivní dechallenge, ale jeden případ byl komplikován sepsí – poškození pankreatu je u septického šoku časté (Chaari et al 2016) – a druhým případem byl případ předávkování dospělého bez informací, zda souběžně nebo v minulosti nadměrně užíval jiné léčivé přípravky, a byl popsán zavádějící faktor: celiakie, která je spojována s rozvojem pankreatitidy (Sadr-Azodi et al. 2012). S ohledem na hlášení celkem 3 *možných* případů AP bez předávkování, avšak při absenci *pravděpodobných* případů bez předávkování, se výbor PRAC domnívá, že neexistuje dostatečný důkaz pro definitivní závěr, že mezi podáváním oxykodonu (ve schválené indikaci) a AP je příčinná souvislost; přidání upozornění se však považuje za opodstatněné. Dalším podpůrným argumentem pro tento závěr je pravděpodobný základní mechanismus (možnost sekundární pankreatitidy u SOD).

Po zvážení výše uvedeného výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících oxykodon mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s celkovými závěry výboru PRAC a zdůvodněním doporučení.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se oxykodonu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících oxykodon zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

• Bod 4.4

Oxykodon se musí podávat s opatrností u pacientů s:

...pankreatitidou... onemocněním žlučových cest...

[...]

Poruchy jater a žlučových cest

Oxykodon může způsobit dysfunkci a spazmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit intrabiliární tlak a zvýšit riziko příznaků postihujících žlučové cesty a pankreatitidy. Proto se musí oxykodon podávat s opatrností u pacientů s pankreatitidou a onemocněním žlučových cest.

[...]

• Bod 4.8

Níže uvedené nežádoucí účinky se mají přidat do třídy orgánových systémů Poruchy jater a žlučových cest s frekvencí *Není známo*:

Dysfunkce Oddiho svěrače

Příbalová informace

• Bod 2

Před užitím přípravku <přípravek> se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte zánět slinivky břišní (který může způsobit silnou bolest břicha a zad), problémy se žlučníkem nebo žlučovodem;*
- máte kolikovitou bolest břicha nebo nepříjemný pocit v oblasti břicha;*

[...]

Kontaktujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytne silná bolest v horní části břicha, která případně vystřeluje do zad, pocit na zvracení, zvracení nebo horečka, protože to mohou být příznaky související se zánětem slinivky břišní (pankreatitida) a žlučových cest.

[...]

• Bod 4

Následující nežádoucí účinek se má přidat s frekvencí *Není známo*:

Porucha postihující chlopeň ve střevě, která může způsobit silnou bolest v horní části břicha (narušená funkce Oddiho svěrače)

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	zasedání skupiny CMDh v listopadu 2023
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům	24. prosince 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	22. února 2024