

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt oksikodonihydrokloridia/parasetamolia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Saman lääkeryhmän lääkkeitä, kuten oksikodonista, saatavilla olevien tietojen sekä muiden opioidien valmistetietojen päivityksiin johtavan vahvan mekanistisen kokonaisvakuuttavuuden perusteella PRAC katsoo, että oksikodonista tehdyt johtopäätökset ovat sovellettavissa myös oksikodonihydrokloridi/parasetamoli-yhdistelmä lääkkeeseen; valmistetietoihin on sisällytettävä valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 päivitys, jossa lisätään varoitus maksan ja sapen häiriöistä, kuten Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriöstä, ja valmisteyhteenvedon kohdan 4.8 päivitys, jossa lisätään haittavaikutukseksi Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö, jonka yleisyys on tuntematon. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Koska lääketieteen alalla on yhteisymmärrys tarpeesta vakiinnuttaa hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma sekä tarpeesta valistaa potilaita opioidien käyttöhäiriön riskistä ja merkeistä ennen hoitoa ja hoidon aikana (Hauser ym. 2021, Dowell ym. 2016), opioidien käytön aikaista säännöllistä uudelleenarviointia tarvitaan, jotta voidaan ottaa huomioon mahdolliset potilaan hyötyhaittatasapainossa tapahtuvat muutokset ajan kuluessa. Potilaiden ja hoitajien tietoisuuden lisäämiseksi pakkausselosteeseen on päivitetty opioidien käyttöhäiriötä koskevat oireet ja merkit DSM-5-kriteerien mukaan (DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders).

Yhdysvalloissa (Edlund ym. 2014) ja Isossa-Britanniassa (Bedson ym. 2019) toteutetut laajat havainnointitutkimukset osoittivat lisäksi, että suurempiin opioidiannoksiin ja pidempään opioidihoidon keston liittyi kohonnut opioidien käyttöhäiriön riski. PRAC katsoo, että tämä opioideja yleisesti koskeva näyttö koskee myös oksikodonihydrokloridi/parasetamoli-yhdistelmä lääketettä.

Saatavilla olevassa kirjallisuudessa kuvataan muun muassa seitsemää tapausta, joissa aikuispotilaalla todettiin toksinen leukoenkefalopatia lyhyen ajan kuluttua oksikodonin yliannoksesta ja/tai se hävisi pian altistuksen lopettamisen jälkeen (Jones ym. 2020; Middelbrooks ym. 2016; Holyoak 2014; Koya ym. 2014; Morales ym. 2010; Ung ym. 2021), joten PRAC katsoo, että päätelmä oksikodonin ja akuutin yliannostuksen oireena ilmenevän toksisen leukoenkefalopatian välisestä syy-suhteesta koskee myös oksikodonihydrokloridi/parasetamoli-yhdistelmä lääketettä.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Oksikodonihydrokloridia/parasetamolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että oksikodonihydrokloridin/parasetamolin sisältävien lääkevalmisteiden hyötyhaittatasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleiviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on **yliviivattu**)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.2

Antotapa

...

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen {valmisteen nimi}-hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa kivunhoitosuosituksen mukaisesta hoitostrategiasta, mukaan lukien hoidon kesto, hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarve, harkita hoidon lopettamista ja tarvittaessa muuttaa annostusta. Kun oksikodonihoito ei enää ole tarpeen, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos kipulääkitys ei tehoa toivotulla tavalla, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

Jos pitkäaikainen tai toistuva hoito on välttämätöntä, hoidon keskeyttämistä on harkittava ja potilaita on seurattava tarkasti ja säännöllisesti.

Joka tapauksessa hoidon äkillistä lopettamista on vältettävä; annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista (ks. kohta 4.4).

...

- Kohta 4.4

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten oksikodonin, toistuvan käytön yhteydessä on mahdollista, että potilaalle muodostuu toleranssi sekä fyysinen ja/tai psyykinen riippuvuus. Opioidien käyttöön liittyvää hoitoperäistä riippuvuutta tiedetään esiintyvän.

[Valmisteen nimi]-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön. **Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä.** [Valmisteen nimi]-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannokseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla itsellään tai hänen perheenjäsenillään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveyden häiriöitä (esim. vaikeaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen {valmisteen nimi}-hoidon aloittamista ja hoidon aikana on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoidon tavoitteista ja lopettamisesta (ks. kohta 4.2). Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaalle on myös kerrottava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava päihdehävähäytymisen havaitsemiseksi (esim. liian aikaiset reseptin uusimispyynnöt). Seurantaan on sisällytettävä myös samanaikaiset opioidit ja psykoaktiiviset lääkkeet (kuten bentsodiatsepiinit). Jos potilaalla ilmenee opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

.....

- Kohta 4.4

[...]

Maksa ja sappi

Oksikodoni voi aiheuttaa Oddin sulkiilihaksen toimintahäiriön ja kouristuksen ja näin lisätä sappiteiden painetta sekä sappitieoireiden ja haimatulehduksen riskiä. Siksi oksikodonia on annettava varoen potilaille, joilla on haimatulehdus tai sappitiesairauksia.

[...]

- Kohta 4.8

Seuraavat tiedot on lisättävä alakohtaan c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Lääkeriippuvuus

Lääkeriippuvuus voi kehittyä toistuvilla {valmisteen nimi}-annoksilla, vaikka ne olisivat terapeuttisia. Lääkeriippuvuuden riskiin voivat vaikuttaa potilaan yksilölliset riskitekijät sekä opioidihoidon annostus ja kesto (ks. kohta 4.4).

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä **SOC:hen Maksa ja sappi** yleisyydellä **Tuntematon**:

Oddin sulkiilihaksen toimintahäiriö

- Kohta 4.9

Yliannostuksen merkkeihin ja oireisiin on tehtävä seuraava lisäys:

Oksikodonin yliannostuksen yhteydessä on havaittu toksista leukoenkefalopatiaa.

Pakkausseloste

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat/käytät [valmisteen nimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Toleranssi ja riippuvuus (addiktio)

Tämä lääke sisältää oksikodoni-nimistä opioidia. Opioidia sisältävien kipulääkkeiden toistuva käyttö voi johtaa siihen, että lääkkeen teho heikkenee (ts. elimistö tottuu siihen. Tällaista tottumista sanotaan toleranssiksi). [Valmisteen nimi]-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa myös väärinkäyttöön ja **riippuvuuteen**, josta voi seurata hengenvaarallinen yliannostus. **Näiden haittavaikutusten riski voi kasvaa isommilla annoksilla ja pidempiaikaisessa**

käytössä. Jos arvelet, että saatat tulla riippuvaiseksi [valmisteen nimi]-valmisteele, on tärkeää, että puhut asiasta lääkärisi kanssa.

Riippuvuus (addiktio) voi aiheuttaa tunteen, että et enää pysty itse kontrolloimaan, kuinka paljon tai usein sinun tarvitsee ottaa lääkettä. Sinusta saattaa tuntua, että tarvitset lääkettä lisää, vaikka se ei auta kivun lievityksessä.

Riippuvuuden kehittymisen riskissä on yksilöllisiä eroja. Sinulla voi olla suurempi riski {valmisteen nimi}-valmisteen aiheuttaman riippuvuuden kehittymiseen, jos

– sinä tai joku perheenjäsenesi on joskus väärinkäyttänyt alkoholia, reseptilääkkeitä tai huumeita tai ollut riippuvainen niistä (addiktio)

– tupakoit

– sinulla on ollut mielialaongelmia (masennusta, ahdistusta tai persoonallisuushäiriö) tai olet saanut psykiatrista hoitoa johonkin muuhun psyykkiseen sairauteen.

Jos havaitset jotain seuraavista oireista {valmisteen nimi}-valmisteen käytön yhteydessä, se voi tarkoittaa riippuvuutta:

– tarvitset lääkettä pidempään kuin lääkäri on neuvonut

– tarvitset suuremman annoksen kuin mitä lääkäri on suositellut

– käytät lääkettä muuhun kuin reseptissä ilmoitettuun tarkoitukseen, esimerkiksi pysyäksesi rauhallisena tai saadaksesi unta

– olet yrittänyt toistuvasti lopettaa lääkkeen käytön tai hallita sitä, mutta se ei ole onnistunut

– kun lopetat lääkkeen käytön, sinulle tulee huono olo, joka helpottuu, kun otat lääkettä uudelleen (vieroitusoireet).

Jos huomaat jotain näistä oireista, kerro asiasta lääkärille, jotta voitte keskustella sinulle sopivasta hoitopolusta, kuten siitä, milloin on sopiva hetki lopettaa ja miten se tehdään turvallisesti (katso kohta 3, Jos lopetat {valmisteen nimi}-valmisteen oton).

- Kohta 2

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät <valmiste>-valmistetta, jos

• sinulla on haimatulehdus (joka voi aiheuttaa kovaa vatsa- tai selkäkipua) tai sappirakkoon tai sappiteihin liittyviä ongelmia

• sinulla on koliikkimaista kipua tai epämukavuutta vatsassa

[...]

Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on kovaa, mahdollisesti selkään säteilevää ylävatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai kuumetta, sillä nämä oireet voivat liittyä haimatulehdukseen ja sappiteihin.

[...]

- Kohta 3. Miten [valmisteen nimi]-valmistetta otetaan

<Ota> <Käytä> tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt <tai apteekkihenkilökunta on neuvonut>. Tarkista ohjeet <lääkäriltä> <tai> <apteekista>, jos olet epävarma.>

Ennen kuin aloitat hoidon ja myös säännöllisesti hoidon aikana lääkäri kertoo sinulle, mitä {valmisteen nimi}-valmisteen käytöstä on mahdollisesti odotettavissa, milloin ja kuinka kauan sinun tarvitsee käyttää valmistetta, milloin sinun on otettava yhteys lääkäriin ja milloin valmisteen käyttäminen on lopetettava (katso myös kohta Jos lopetat {valmisteen nimi}-valmisteen oton).

- Kohta 3. Miten [valmisteen nimi]-valmistetta otetaan

...

Jos otat enemmän [valmisteen nimi]-valmistetta kuin sinun pitäisi tai jos joku vahingossa nielee lääkkeitäsi

...

Yliannostuksesta voi seurata

...

– aivohäiriö (toksinen leukoenkefalopatia)

- Kohta 4

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä yleisyydellä **Tuntematon:**

Suolistossa olevaan läppään vaikuttava ongelma, joka voi aiheuttaa kovaa ylävatsakipua (Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö)

- Kohta 5. [valmisteen nimi]-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. **Säilytä tämä lääke lukitussa, turvallisessa paikassa, josta muut ihmiset eivät saa sitä haltuunsa. Lääke voi aiheuttaa vakavia haittoja tai olla tappava ihmisille, joille sitä ei ole määrätty.**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous helmikuu
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	7.4.2024
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	6.6.2024