

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

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

Väärinkäyttöön liittyvien raportoitujen tapausten määrä ETA-alueella on edelleen suhteellisen korkea. On katsottu, että tarvitaan lisää riskinminimointitoimenpiteitä, joilla parannetaan opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD) liittyvien riskien tiedostamista ja tunnistamista.

Lääkkeen määrääjille tehtyjen suositusten osalta (valmisteyhteenveto, osiot 4.2 ja 4.4) lääketieteen alalla on yhteisymmärrys tarpeesta vakiinnuttaa hoitotavoitteet ja hoidon keskeytysuunnitelma, 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 hyöty-haittatasapainossa tapahtuvat muutokset ajan kuluessa. Potilaiden ja heidän läheistensä 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. Tutkimustulokset katsottiin luotettaviksi; hoitoon liittyvän OUD:n kehittymisen riskiä koskevat raportoidut säädetyt kerroinsuhteet (OR) ja riskiteheyksien suhteet (HR) ovat riittävän korkeita (95 %:n luottamusvälillä huomattavasti enemmän kuin 1).

Saatavilla olevassa toksisen leukoenkefalopatian merkkejä koskevassa kirjallisuudessa kuvataan muun muassa seitsemää tapausta, joissa aikuispotilaalla todettiin toksinen leukoenkefalopatia lyhyen ajan kuluttua oksikodonin yliannoksesta ja/tai se hävisi altistuksen lopettamisen jälkeen ("positive dechallenge") (Jones ym. 2020; Middelbrooks ym. 2016; Holyoak 2014; Koya ym. 2014; Morales ym. 2010; Ung ym. 2021). Tästä syystä johtava PRAC päätti, että oksikodonin ja akuutin yliannostuksen oireena ilmenevän toksisen leukoenkefalopatian välinen syy-suhde on vähintään kohtuullisen mahdollinen. PRAC totesi, että oksikodonia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Oksikodonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että oksikodonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin oksikodonia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

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

## **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.2

~~Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava säännöllisin väliajoin.~~

Antotapa

...

### Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

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

Hoidon kesto:

~~Oksikodonihoitoa ei pidä jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä. Jos pitkäaikainen hoito on välttämätöntä sairauden tyyppin ja vakavuuden vuoksi, hoitoa on seurattava tarkasti ja säännöllisesti, jotta voidaan määrittää, onko hoitoa syytä jatkaa ja jos, niin missä määrin.~~

Hoidon lopettaminen:

~~Kun oksikodonihoito ei enää ole tarpeen, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi.~~

...

- Kohta 4.4

~~Säännöllinen yhteydenpito lääkärin ja potilaan välillä on tarpeen, jotta annosta voidaan säätää. On erittäin suositeltavaa, että lääkäri määrittää hoidon tavoitteet kivun hoitosuosituksen mukaisesti. Lääkäri ja potilas voivat sopia hoidon lopettamisesta, jos näitä tavoitteita ei saavuteta.~~

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 tiedotettava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.**

Potilaita on seurattava päihdehävähäkäsen käyttäytymisen 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 lääkäriin konsultointia.

- Kohta 4.8

Seuraavat tiedot on lisättävä alakohdan c ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus” alle

### 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 4.9

Yliannostuksen merkkeihin ja oireisiin on tehtävä seuraava lisäys:

**Oksikodonin yliannostuksen yhteydessä on havaittu toksista leukoencefalopatiaa.**

### **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 suurentua isommilla annoksilla ja pidempiaikaisessa käytössä.** Jos arvelet, että saatat tulla riippuvaiseksi [valmisteen nimi]-valmistelle, 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 tai ollut riippuvainen alkoholista, reseptilääkkeistä tai huumeista (“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 minkä 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 lääkärillesi, 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 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 lääkärisi kertoo sinulle, mitä {valmisteen nimi}-valmisteen käytöstä on mahdollisesti odotettavissa, milloin ja kuinka kauan sinun tarvitsee käyttää {valmisteen nimi}-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 leukoencefalopatia)**

...

- Pakkausseloste, 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 marraskuu 2022
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	4. tammikuuta 2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	23. helmikuuta 2023