

## **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:

Kun otetaan huomioon 8 oksikodonia koskevaa tapausta, joissa raportoitiin Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö (SOD) (4 todennäköistä ja 4 mahdollista tapausta), ja yksi oksikodonin ja naloksonin yhdistelmää koskeva tapaus, jossa raportoitiin SOD (1 mahdollinen tapaus), sekä kirjallisuudessa raportoitu uskottava mekanismi, joka kuvaa opioidien aiheuttamia sulkijalihaksen kouristuksia (esim. Voorthuizen et al. 2000 ja Thompson et al. 2001), PRAC katsoo, että oksikodonin ja SOD:n välinen syy-yhteys on vähintään kohtalaisen mahdollinen.

Useita vahvoja myyntiintulon jälkeisiä tapauksia tunnistettiin. Oksikodonia koskevista kahdeksasta (8) SOD-tapauksesta neljä (4) oli todennäköisiä tapauksia; kahdessa (2) tapauksessa alkamisaika (TTO) oli alle yksi (1) vuorokausi, yhdessä (1) tapauksessa alkamisaika oli 18 vuorokautta, ja yhdessä (1) kirjallisuudessa mainitussa imeväisikäisen yliannostustapauksessa alkamisaika oli alle yksi (1) vuorokausi (González et al. 2020). Jälkimmäisessä imeväisikäisen yliannostustapauksessa raportoitiin myös haiman toimintahäiriö, suurentuneet lipaasin ja amylaasin pitoisuudet, mikä viittaa (akuuttiin) haimatulehdukseen. Sen sijaan kolmessa (3) muussa todennäköisessä SOD-tapauksessa ei raportoitu (akuuttia) haimatulehdusta. Kaikissa neljässä (4) todennäköisessä tapauksessa haittavaikutus meni ohi lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, ja kolmessa (3) tapauksessa ilmoittajat nimenomaisesti päättelivät, että yhteys oli todennäköinen tai kohtalainen, tai huomauttivat, että muita aiheuttavia tekijöitä ei ollut. Loput neljä (4) SOD-tapausta katsottiin mahdollisiksi tapauksiksi, joiden alkamisajat olivat yksi (1) vuorokausi, yksi (1) vuorokausi, 11–16 vuorokautta (Yamada et al. 2009) ja noin yksi (1) vuosi (Kumakura et al. 2020). Näistä tapauksista kahdessa (2) raportoitiin myös (akuutista) haimatulehduksesta. Edellä mainituista kahdeksasta (8) SOD-tapauksesta neljässä (4) mainittiin nimenomaisesti kipu (akuutti/sappikipu/kohtauskipu) vatsan tai kyljenalusten alueella. Viimeinen tapaus oli oksikodonin ja naloksonin yhdistelmävalmisteen käyttäjä, jolla alkamisaika oli alle yksi (1) vuorokausi, ja haittavaikutus meni ohi lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Tapauskertomus oli kuitenkin suppea, joten siksi tapausta pidettiin mahdollisena.

Edellä mainittuihin kolmeen (3) SOD-tapaukseen liittyvien akuutin haimatulehduksen tapausten (yksi todennäköinen imeväisikäisen yliannostustapaus ja kaksi mahdollista tapausta) lisäksi raportoitiin myös kaksi (2) muuta mahdollista tapausta, joissa raportoitiin (akuutista) haimatulehduksesta mutta ei SOD:stä. Molempien tapausten alkamisaika oli alle yksi (1) vuorokausi ja haittavaikutus meni ohi lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Toisessa tapauksessa sepsis kuitenkin sekoitti tilannetta, sillä haimavaurio on yleinen septisessä shokissa (Chaari et al. 2016). Toinen tapaus koski aikuisen yliannostusta, jossa ei ollut tarkkaa tietoa siitä, oliko muita lääkkeitä käytetty liikaa samanaikaisesti tai aiemmin ja jossa oli sekoittavana tekijänä keliakia, joka on yhteydessä haimatulehduksen kehittymiseen (Sadr-Azodi et al. 2012). Kun otetaan huomioon, että on raportoitu yhteensä kolme (3) akuutin haimatulehduksen *mahdollista* muuta kuin yliannostustapausta mutta ei *todennäköisiä* muita kuin yliannostustapauksia, PRAC katsoo, että ei ole riittävästi näyttöä, jotta voitaisiin tehdä varmoja johtopäätöksiä (myyntiluvan saaneen) oksikodonin käytön ja akuutin haimatulehduksen välisestä syy-yhteydestä. Varoituksen lisäämistä pidetään kuitenkin perusteltuna. Tätä tukee myös uskottava taustamekanismi (SOD:hen liittyvä mahdollinen haimatulehdus).

Edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että oksikodonia sisältävien valmisteen valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Tarkasteltuaan PRAC:n suositusta CMDh yhtyy PRAC:n yleisiin päätelmiin ja suosituksen perusteisiin.

**Myyntilupien ehtojen** muuttamista puoltavat **perusteet**

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

CMDh:n kanta on, että myyntilupia on muutettava.

**Liite II:**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

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

## **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.4

*Oksikodonia on annettava varoen potilaille, joilla on seuraavia sairauksia:*

*...Haimatulehdus... Sappiteiden sairaudet...*

[...]

## **Maksa ja sappi**

**Oksikodoni voi aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriöitä ja kouristuksia, mikä nostaa sappitiehyen sisäistä painetta ja lisää sappitiehoireiden ja haimatulehduksen riskiä. Siksi oksikodonia on annettava varoen potilaille, joilla on haimatulehdus ja sappiteiden sairauksia.**

[...]

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä Maksa ja sappi - elinjärjestelmäkohtaan esiintyvyydellä Tuntematon:

## **Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö**

## **Pakkausseloste**

- Kohta 2

*Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat <product>-valmistetta*

- *jos sinulla on haimatulehdus (joka voi aiheuttaa voimakasta vatsa- ja selkäkipua) tai ongelmia sappirakossa tai sappitiehyessä*
- *jos sinulla on koliikkimaista vatsakipua tai vatsavaivaa.*

[...]

**Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on voimakasta ylävatsakipua, joka saattaa säteillä selkään, pahoinvointia, oksentelua tai kuumetta, sillä nämä voivat olla haimatulehduksen ja sappitietulehduksen oireita.**

[...]

- Kohta 4

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä esiintyvyydellä Tuntematon:

**Suolessa olevaan sulkijalihakseen vaikuttava ongelma, joka voi aiheuttaa voimakasta ylävatsakipua (Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö).**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

### Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

|                                                                                                |                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen:                                                                 | CMDh:n kokous marraskuu 2023 |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:   | 24.12.2023                   |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 22.2.2024                    |