

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

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

Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö voi vaikuttaa sapenjohtimen sulkijalihakseen ja/tai haimatiehyen sulkijalihakseen, ja tämä voi johtaa sapenjohtimen ja/tai vastaavasti haimatiehyen laajenemiseen (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). Siksi oksikodonin/parasetamolin valmisteyhteenvedossa olevaa nykyistä varoitusta maksan ja sapen häiriöistä on muokattava poistamalla kohta "...nostaa sappitiehyen sisäistä painetta..." Pakkausselostetta ei tarvitse muuttaa, sillä sappitiehyen sisäisen paineen nousua ei mainita pakkausselosteessa.

Opioidien aiheuttamaa hyperalgesiaa (OIH) on kuvattu paradoksaalisena vasteena, jossa opioidien anto aiheuttaa kipuerhkyyden lisääntymistä kivunlievityksen sijasta. OIH:n tarkkoja mekanismeja ei vielä täysin tunneta, mutta useista lähteistä saatu näyttö tukee voimakkaasti aminohapporeseptorien, kuten N-metyyli-D-aspartaattireseptorin (NMDAR) aktivoitumista tämän ilmiön yhteydessä. Tuoreiden ei-kliinisten havaintojen (Han et al. 2024) mukaan opioidien aiheuttamaa hyperalgesiaa saattavat aiheuttaa hyperpolarisaation aktivoimat, syklisten nukleotidien ohjaamat (HCN2) ionikanavat perifeerisissä nosiseptoreissa. Oksikodonin ja hyperalgesian välinen syy-yhteys on jo vahvistettu. Ongelmaa pidetään merkityksellisenä myös kiinteäannoksissa oksikodoni/parasetamoli-yhdistelmähoidossa.

Riippuvuus ja addiktio ovat tärkeitä oksikodoniin liittyviä riskejä, jotka ovat edelleen huolenaihe EU-/ETA-alueella. Kirjallisuudessa useat julkaistut tutkimukset vahvistavat, että opioideja sisältävien lääkkeiden käyttö on lisääntynyt EU-/ETA-alueella, vaikka tässä voikin olla vaihtelua yksittäisten jäsenvaltioiden välillä (esim. Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). EU:ssa on havaittu merkkejä opioidien ongelmallisesta pitkäaikaiskäytöstä ja/tai suurten opioidiannosten käytöstä (esim. Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024).

Alankomaissa äskettäin tehdyssä poikittais- ja kyselytutkimuksessa (esim. Jansen-Groot Koerkamp et al. 2024), oli mukana yleislääkäreitä ja farmaseutteja. Suurin osa kyselyyn vastanneista oli sitä mieltä, että kroonisen ei-syöpäkivun hoitoon käytetään liikaa opioideja, ja että opioidien aiheuttamasta riippuvuudesta on syytä olla huolissaan. On myös näyttöä siitä, että opioideihin liittyvät haitat ovat lisääntyneet joissakin EU-/ETA-maissa (esim. di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Tämä oksikodonia koskeva huomio, joka johti pakkausselosteen päivittämiseen äskettäin päättyneessä, pelkkää oksikodonia koskevassa PSUSA-menettelyssä (PSUSA-00002254-202404), on merkityksellinen myös kiinteäannoksen oksikodonihydrokloridi/parasetamoliyhdistelmän käytön yhteydessä.

PRAC totesi, että oksikodonia/parasetamolia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

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 oksikodonihydrokloridia/parasetamolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino 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 alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Varoitusta on muutettava seuraavasti:

Maksa ja sappi

Oksikodoni voi aiheuttaa Oddin sulkiilihaksen 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

Seuraava haittavaikutus / seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan "Hermosto" yleisyydellä "Tuntematon":

Hyperalgesia

Pakkausseloste

- Kohta 2

Mustassa laatikossa oleva varoitus on lisättävä suoraan alaotsikon "Toleranssi, riippuvuus ja addiktio" alle seuraavasti:

Toleranssi, riippuvuus ja addiktio

Tämä lääke sisältää oksikodonia, joka on opioidi. Se voi aiheuttaa riippuvuutta ja/tai addiktiota.

Tämä lääke sisältää oksikodonia, joka on opioideihin kuuluva lääke. Toistuva käyttö jne.

- Kohta 4

Seuraava haittavaikutus / seuraavat haittavaikutukset on lisättävä yleisyydellä "Tuntematon":

poikkeavasti lisääntynyt kipuherkkyys

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, tammikuu 2025
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	16.03.2025
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	15.05.2025