

**I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet oksükodooni kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kuritarvitamisega seotud juhtude arv püsib Euroopa majanduspiirkonnas suhteliselt suur. Opoidide tarvitamise häire riski paremaks teadvustamiseks ja äratundmiseks on vaja täiendavaid riski minimeerimise meetmeid.

Soovituste suhtes ravimi väljakirjutajatele (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud 4.2, 4.4) valitseb konsensus, et enne ravi ja ravi ajal on vaja kehtestada ravi eesmärgid ja ravi lõpetamise kava ning teavitada patsienti opiidide tarvitamise häire nähtudest ja sellega seotud riskist (Hauser *et al.* 2021, Dowell *et al.* 2016). Opioidravi ajal on vajalik selle regulaarne ümberhindamine, võttes arvesse patsiendil aja jooksul esinevaid kasulikkuse ja riski suhte võimalikke muutuseid. Patsientide ja hooldajate täiendavaks teavitamiseks on pakendi infolehte lisatud täiendavalt opiidide tarvitamise häire nähud, lähtudes DSM-5 sõltuvusainete tarvitamise häirete kriteeriumitest.

Peale selle näitasid kaks USA-s (Edlund *et al.* 2014) ja Ühendkuningriigis (Bedson *et al.* 2019) tehtud suurt vaatlusuuringut, et opioidravi suuremate annuste ja pikema kestusega seondus opiidide tarvitamise häire tekkimise riski suurenemine. Uuringu tulemused on igati kindlad; pärast kohandamist olid opiidide tarvitamise häire tekkimise riski šansside suhted ja riskitiheduste suhted piisavalt kõrged, 95% usaldusvahemik oli palju suurem kui 1.

Toksilise leukoentsefalopaatia teate kohta leidis juhtliikmesriik, võttes arvesse kirjanduses saadaolevaid andmeid, sealhulgas 7 täiskasvanu kohta kirjanduses kirjeldatud juhud, millel oli lähedane ajaline seos neile eelnenud oksükodooni üleannustamisega ja/või mille puhul ravimi kasutamise lõpetamisel kõrvaltoime kadus (Jones *et al.* 2020; Middelbrooks *et al.* 2016; Holyoak 2014; Koya *et al.* 2014; Morales *et al.* 2010; Ung *et al.* 2021), et oksükodooni põhjuslik seos toksilise leukoentsefalopaatia kui ägeda üleannustamise sümptomiga on vähemalt piisavalt võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et oksükodooni sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Oksükodooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et oksükodooni sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele oksükodooni sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)**

## Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.2  
Ravi jätkamise vajadust tuleb regulaarselt hinnata.

### Manustamisviis

...

### Ravi eesmärgid ja lõpetamine

**Enne ravi alustamist {ravimi nimetusega} tuleb valuravi juhiste kohaselt patsiendiga kokku leppida ravistrateegia, sealhulgas ravi kestus ja ravi eesmärgid ning ravi lõpetamise kava. Ravi ajal peab arst olema patsiendiga sageli kontaktis, et hinnata ravi jätkamise vajadust, kaaluda ravi lõpetamist ja vajaduse korral annust kohandada. Kui patsient ravi oksükodooniga enam ei vaja, võib võõrutussümptomite ennetamiseks annust järk-järgult vähendada. Ebapiisava valuvaigistava toime korral tuleb kaaluda hüperalgeesia, tolerantsuse ja olemasoleva haiguse progresseerumise võimalust (vt lõik 4.4).**

### Ravi kestus

Oksükodooni ei tohi kasutada kauem kui vajalik. Kui haiguse tüübi ja raskuse tõttu on vajalik pikaajaline ravi, on vaja patsienti hoolikalt ja regulaarselt jälgida, et määrata kindlaks, kas ja mil määral tuleks ravi jätkata.

### Ravi lõpetamine

~~Kui patsient enam ravi oksükodooniga ei vaja, võib võõrutussümptomite ennetamiseks olla soovitatav annust järk-järgult vähendada.~~

...

- Lõik 4.4  
~~Ravi ajal peab arst olema patsiendiga sagedas kontaktis, et annust kohandada. Arstil on tungivalt soovitatav määratleda ravitulemus valuravi juhiste kohaselt. Kui neid eesmäärke ei ole saavutatud, võivad arst ja patsient kokku leppida ravi lõpetada.~~

### Opioidide tarvitamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

Opioidide, nagu oksükodoon, korduva manustamise korral võib välja kujuneda tolerantsus ning füüsiline ja/või psühholoogiline sõltuvus. Teatatud on iatrogeensest sõltuvusest opioidide terapeutilise annustamise puhul.

**[Ravimi nimetus] korduv kasutamine võib viia opioidide tarvitamise häire tekkeni. Suuremate annuste ja pikema kestusega opioidravi võib suurendada opioidide tarvitamise häire tekkimise riski.**

[Ravimi nimetuse] kuritarvitamine või tahtlik väärarvitamine võivad viia üleannustamise ja/või surmani. Opioidide tarvitamise häire väljakujunemine on tõenäolisem patsientide puhul, kellel on isiklikus või perekondlikus (vanemad või õed/vennad) anamneesis ainete tarvitamise häire (sh alkoholi tarvitamise häire), ja patsientide puhul, kes tarvitavad samal ajal tubakat või kellel on isiklikus anamneesis muud psüühikahäired (nt depressioon, ärevushäire ja isiksushäired).

**Enne ravi alustamist {ravimi nimetusega} ja ravi ajal tuleb ravi eesmärgid ja ravi lõpetamise kava patsiendiga kokku leppida (vt lõik 4.2). Enne ravi ja ravi ajal tuleb patsienti teavitada ka opioidide**

**tarvitamise häire nähtudest ja sellega seotud riskidest. Patsientidele tuleb anda juhised võtta nende nähtude tekkimisel ühendust oma arstiga.**

Patsientide puhul on vaja märgata ravimi kättesaamist taotleva käitumise märke (nt liiga varane retsepti uuendamise taotlemine). See hõlmab muude opioidide ja psühhoaktiivsete ravimite (nt bensodiasepiinid) tarvitamise märkamist. Opioidide tarvitamise häire sümptomitega patsientide puhul tuleb kaaluda nõustamist sõltuvushäirete spetsialistiga.

- Lõik 4.8  
Alalõiku c. „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ tuleb lisada järgmine teave.

### **Ravimisõltuvus**

**{Ravimi nimetuse} korduv kasutamine võib viia opioidisõltuvuseni isegi raviannuste korral. Ravimisõltuvuse tekkimise risk võib sõltuda patsiendi individuaalsetest riskiteguritest ning opioidravi annusest ja kestusest (vt lõik 4.4).**

- Lõik 4.9  
Üleannustamise nähte ja sümptomeid tuleb täiendada järgmiselt:

**Oksükodooni üleannustamise korral on täheldatud toksilist leukoentsefalopaatiat.**

### **Pakendi infoleht**

- Lõik 2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetuse] võtmist

*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*

### **Tolerantsus, sõltuvus ja sõltuvushäire**

**Ravim sisaldab oksükodooni, mis on opioidravim. Opioidvaluvaigistite korduval kasutamisel väheneb ravimi efektiivsus (te harjute sellega ehk teil tekib tolerantsus). [Ravimi nimetuse] korduv kasutamine võib viia ka sõltuvuse ja kuritarvitamiseni, mis võib põhjustada eluohtliku üleannustamise. Nende kõrvaltoimete risk võib suurema annuse ja ravi kestuse pikenemisega suurenedada. Kui kardate, et hakkate jääma sõltuvusse ravimist {ravimi nimetus}, on oluline, et peaksite nõu oma arstiga.**

**Sõltuvus või sõltuvushäire võib tekitada teil tunde, et ravimi vajalik võetav kogus või võtmise vajalik sagedus ei ole enam teie kontrolli all. Võite tunda, et teil on vaja ravimi kasutamist jätkata, isegi kui see ei aita teie valu leevendada.**

**Sõltuvuse või sõltuvushäire tekkimise risk erineb individuaalselt. Teil võib olla {ravimi nimetuse} sõltuvuse või sõltuvushäire tekkimise risk, kui:**

- te olete või keegi teie perekonnast on kunagi kuritarvitanud alkoholi, retseptiravimeid või ebaseaduslikke narkootikume või olnud nendest sõltuvuses.
- te olete suitsetaja.
- teil on kunagi olnud meeleoluhäireid (depressioon, ärevus või isiksushäire) või kui psühhiaater on teid muude psüühikahäirete vastu ravinud.

**Kui märkate {ravimi nimetuse} kasutamise ajal järgmisi nähte, võib see näidata teil sõltuvust või sõltuvushäiret.**

**– Teil on vaja võtta ravimit kauem kui arst on teile soovitanud.**

**– Teil on vaja võtta soovitatust suurem annus.**

**– Te kasutate ravimit muudel põhjustel kui see on määratud, näiteks rahulikuks jäämiseks või magama jäämise aitamiseks.**

**– Olete korduvalt ebaõnnestunult püüdnud ravimi kasutamisest loobuda või seda piirata.**

**– Ravimi kasutamise lõpetamisel tunnete end halvasti ja ravimi uuesti võtmisel tunnete end paremini („võõrutusnäht“).**

**Ükskõik millise nimetatud nähu märkamisel öelge seda arstile, et leida teile sobivaim raviviis, sealhulgas, millal on sobiv ravi lõpetada ja kuidas seda ohutult lõpetada (vt lõik 3 „Kui te lõpetate {ravimi nimetuse} võtmise“).**

• Lõik 3. Kuidas [ravimi nimetus] võtta

<<Võite> <kasutage> seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu <arst> <või> <apteeker> on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma <arsti> <või> <apteekriga>.>

**Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal arutab arst teiega, mida võite {ravimi nimetuse} kasutamisest oodata, millal ja kui kaua peate seda võtma, millal oma arstiga ühendust võtta ja millal on teil vaja ravi lõpetada (vt ka „Kui te lõpetate {ravimi nimetuse} võtmise“).**

• Lõik 3. Kuidas [ravimi nimetust] võtta

...

Kui te võtate [ravimi nimetust] rohkem, kui ette nähtud, või kui keegi neelab kogemata teie kapsleid alla

...

Üleannustamine võib põhjustada:

...

**– aju häire (toksiline leukoentsefalopaatia)**

...

• Pakendi infolehe lõik 5. Kuidas [ravimi nimetust] säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. **Hoidke seda ravimit lukustatud ja turvalises hoiuruumis, kus teised inimesed sellele ligi ei pääse. See võib põhjustada tõsist kahju ja olla inimestele surmav, kui seda pole neile välja kirjutatud.**

**III lisa**

**Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek 2022 novembris
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	4. jaanuar 2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	23. veebruar 2023