

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Võttes arvesse kaheksat konkreetset seoses oksükodooniga teatatud sapijuha sulgurlihase funktsioonihäire juhtu (4 tõenäolist ja 4 võimalikku juhtu) ja üht teatatud sapijuha sulgurlihase funktsioonihäire juhtu oksükodooni-naloksooni kasutamisel (1 võimalik), opioididest põhjustatud sulgurlihase spasme kirjanduses kirjeldatud tõenäolist tekkemehhanismi (nt Voorthuizen jt 2000 ja Thompson jt 2001), peab ravimiohutuse riskihindamise komitee oksükodooni seost sapijuha sulgurlihase funktsioonihäirega vähemalt piisavalt võimalikuks.

Tuvastati mitu kindlat turuletulekujärgset juhtu. Kaheksast konkreetset seoses oksükodooniga teatatud sapijuha sulgurlihase funktsioonihäire juhust olid 4 juhtu tõenäolised; 2 juhul oli aeg tekkimiseni 1 päev, 1 juhul oli aeg tekkimiseni 18 päeva ja ühel kirjanduses kirjeldatud üleannustamise juhul imikul oli aeg tekkimiseni < 1 päev (González jt 2020). Viimati mainitud imiku üleannustamise juhul tekkis ka pankrease häire, lipaasi ja amülaasi aktiivsuse suurenemine, mis viitab (ägedale) pankreatiidile, kuid ülejäänud 3 tõenäoliselt sapijuha sulgurlihase funktsioonihäire juhul (ägedat) pankreatiiti ei esinenud. Kõigil 4 tõenäoliselt juhul ravimi ärajätmisel kõrvaltoime kadus ning neist 3 juhul järeldasid teatajad otseselt tõenäolist või põhjendatud seost või märkisid muude põhjustavate tegurite puudumist. Ülejäänud 4 sapijuha sulgurlihase funktsioonihäire juhtu loeti võimalikeks juhtudeks ajaga tekkimiseni vastavalt 1 päev, 1 päev, 11–16 päeva (Yamada jt 2009) ja ligikaudu 1 aasta (Kumakura jt 2020), neist 2 juhul esines ka (äge) pankreatiit. Eespool mainitud 8 sapijuha sulgurlihase funktsioonihäire juhust 4 sapijuha sulgurlihase funktsioonihäire juhul mainiti otseselt valu (äge/sapikoolik/valuhoog) kõhu või ülakõhu piirkonnas. Viimasel juhul kasutas patsient oksükodooni-naloksooni kombinatsiooniga ravimit, aeg tekkimiseni oli < 1 päev ja ravimi ärajätmisel kõrvaltoime kadus, kuid seda oli kirjeldatud lühidalt ja seetõttu loeti seda võimalikuks juhuks.

Seoses ägeda pankreatiidiga oli lisaks eespool nimetatud 3 sapijuha sulgurlihase funktsioonihäire juhule, mille korral teatati ka ägedale pankreatiidile viitavatele nähtudele (1 tõenäoline imiku üleannustamine ja 2 võimalikku juhtu), veel 2 teatatud võimalikku (ägeda) pankreatiidi juhtu, mille korral sapijuha sulgurlihase funktsioonihäirest ei teatatud. Mõlemal juhul oli aeg tekkimiseni ligikaudu 1 päev ja ravimi ärajätmisel kõrvaltoime kadus, kuid ühel juhul oli segavaks asjaoluks sepsise tekkimine – septilise šoki korral tekib sageli pankrease kahjustus (Chaari jt 2016), ning teisel juhul teatati täiskasvanu üleannustamise juhust, lisamata konkreetset, kas oli kasutatud samaaegselt või varem ülemääraselt teisi ravimeid, ning esines segav tegur – tsöliaakia –, mis on seotud pankreatiidi tekkimisega (Sadr-Azodi jt 2012). Võttes arvesse kokku 3 võimalikku, üleannustamisega mitteseotud ägeda pankreatiidi juhtu, kuid tõenäoliste üleannustamisega mitteseotud juhtude puudumist, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et oksükodooni kasutamise ja ägeda pankreatiidi tekkimise vahelise põhjusliku seose kindlaks järeldamiseks ei ole piisavalt tõendeid, kuid peab põhjendatuks hoiatuse lisamist. Seda toetab ka tõenäoline tekkemehhanism (sapijuha sulgurlihase funktsioonihäirele sekundaarse pankreatiidi võimalikkus).

Eeltoodut arvesse võttes järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et oksükodooni sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel läbivaatamist nõustub inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusel põhjendustega.

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 ravimateabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm soovib müügiloo (müügilubade) tingimusi muuta.

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 4.4

Oksükodooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik, kui patsiendil on:

...Pankreatiit...Sapiteede haigused...

[...]

Maksa ja sapiteede häired

Oksükodoon võib põhjustada sapijuha sulgurlihase funktsioonihäiret ja spasmi, mille tulemusena suureneb sapiteedes rõhk ja suureneb sapiteede sümptomite ja pankreatiidi tekkimise risk. Seetõttu tuleb olla oksükodooni manustamisel pankreatiidi ja sapiteede haigustega patsientidele ettevaatlik.

[...]

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Maksa ja sapiteede häired“ alla tuleb lisada järgmine kõrvaltoime esinemissagedusega Teadmata:

Sapijuha sulgurlihase funktsioonihäire

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Enne <ravimi> võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on kõhunäärme põletik (mis võib tekitada tugevat kõhu- ja seljavalu) või sapipõie või sapiteede probleemid;
- kui teil on koolikulaadne kõhuvalu või ebamugavustunne;

[...]

Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekib tugev ülakõhuvalu, mis võib kiirguda selga, iiveldus, oksendamine või palavik, sest need võivad olla kõhunäärmepõletiku (pankreatiidiga) ja sapiteede põletiku seotud sümptomid.

[...]

- Lõik 4

Tuleb lisada järgmine kõrvaltoime esinemissagedusega Teadmata:

Sooleklapi probleem, mis võib põhjustada tugevat ülakõhuvalu (sapijuha sulgurlihase funktsioonihäire)

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 novembris 2023
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	24. detsember 2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	22. veebruar 2024