

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet oksükodoonvesinikkloriidi/paratsetamooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse saadaolevaid andmeid samasse ravimiklassi kuuluvate ravimite, sh oksükodooni kohta ning pidades silmas äärmiselt usutavat toimemehhanismi, mille alusel on uuendatud teiste opioidide ravimi omaduste kokkuvõtteid, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et oksükodooni kohta tehtud järeldused kohalduvad ka oksükodoonvesinikkloriidi/paratsetamooli fikseeritud annusekombinatsioonile. Ravimiteavet tuleb muuta järgmiselt: ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 tuleb lisada hoiatus maksa ja sapiteede häirete, sh Oddi sulgurlihase talitlushäire kohta ning ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 tuleb lisada kõrvaltoime Oddi sulgurlihase talitlushäire esinemissagedusega „Teadmata“. Pakendi infolehte tuleb vastavalt uuendada.

Võttes arvesse meditsiinipraktikas valitsevat teaduslikku konsensust ravieesmärkide ja ravi lõpetamise plaani kehtestamise osas ning vajaduse kohta teavitada patsiente opioidide kasutamishäire riski ja nähtude osas enne ravi ja ravi ajal (Hauser *et al.* 2021, Dowell *et al.* 2016), tuleb opioididega ravi ajal teha korduvalt uuesti hindamisi, arvestades individuaalsetel patsientidel aja jooksul tekkida võivaid muutusi kasu/riskide tasakaalus. Patsientide ja hooldajate teadlikkuse suurendamiseks on patsiendi infolehte täiendatud opioidide kasutamishäire nähtudega, mis põhinevad DSM-5 uimastitarbimise häirete kriteeriumidel.

Lisaks näitasid kaks suurt jälgimisuuringut, üks Ameerika Ühendriikides (Edlund *et al.* 2014) ja üks Ühendkuningriigis (Bedson *et al.* 2019), et opioidide suuremate annuste ja pikemaajalise kasutamise korral opioidide kasutamishäire tekkerisk suurenes. Ravimiohutuse riskihindamise komitee on arvamusel, et üldteave opioidide kohta on asjakohane ka oksükodoonvesinikkloriidi/paratsetamooli fikseeritud annusekombinatsiooni korral.

Mis puudutab toksilist leukoentsefalopaatiat, siis võttes arvesse kirjandusest saadaolevaid andmeid, sh 7 täiskasvanut puudutavat tiheda ajalise seosega juhtu, mis järgnesid oksükodooni üleannustamisele ja/või kordusid ravi taasalustamisel (Jones *et al.* 2020; Middelbrooks *et al.* 2016; Holyoak 2014; Koya *et al.* 2014; Morales *et al.* 2010; Ung *et al.* 2021), on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et järeldus põhjusliku seose kohta oksükodooni ja toksilise leukoentsefalopaatia kui ägeda üleannustamise sümptomi vahel on asjakohane ka oksükodoonvesinikkloriidi/paratsetamooli fikseeritud annusekombinatsiooni korral.

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

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

Oksükodoonvesinikkloriidi/paratsetamooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et oksükodoonvesinikkloriidi/paratsetamooli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Koordineerimisrühm soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiloo saanud 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

### Manustamisviis

...

### **Ravi eesmärgid ja lõpetamine**

**Enne ravi alustamist {ravimi nimetusega} tuleb koos patsiendiga kokku leppida ravistrateegia, sh ravi kestus ja eesmärgid ning ravi lõpetamise plaan, kooskõlas valu leevendamise suunistega. Ravi ajal peavad arst ja patsient olema omavahel tihedas kontaktis, et hinnata ravi jätkamise vajadust, kaaluda ravi lõpetamist ja vajaduse korral annuste kohandamist. Kui patsient ei vaja enam ravi oksükodooniga, võib olla soovitatav annust järk-järgult vähendada, et vältida võõrutusnähte. Kui ravim ei leevenda valu piisavalt, tuleb kaaluda hüperalgeesia, tolerantsuse ja põhihaiguse progresseerumise võimalust (vt lõik 4.4).**

~~Kui vajalik on pikaajaline või korduv ravi, tuleb kaaluda ravipausi ning patsient tuleb hoolikalt ja regulaarselt jälgida.~~

~~Igal juhul tuleb vältida ravi järsku katkestamist; võib olla soovitatav annust järk-järgult vähendada (vt lõik 4.4).~~

...

- Lõik 4.4

### Opioidide kasutamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

Opioidide, näiteks oksükodooni korduval manustamisel võib tekkida tolerantsus ja füüsiline ja/või psühholoogiline sõltuvus. Pärast opioididega ravi on esinenud iatrogeenset sõltuvust.

[Ravimi nimetuse] korduv kasutamine võib põhjustada opioidide kasutamishäiret. **Opioidide suuremate annuste ja pikemaajalise kasutamise korral võib opioidide kasutamishäire tekkerisk suurened**. [Ravimi nimetuse] kuritarvitamine või sihilik väärkasutamine võib põhjustada üleannustamist ja/või surma. Opioidide kasutamishäire tekkerisk on suurem patsientidel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis (vanemad või õed-vennad) uimastitarbimise häired (sh alkoholi tarvitamise häire), praegustel tubakatarbijatel või patsientidel, kellel on isiklikus anamneesis muud vaimse tervise häired (nt depressioon, ärevushäired ja isiksusehäired).

**Enne {ravimi nimetusega} ravi alustamist ja ravi ajal tuleb patsiendiga kokku leppida ravieesmärkide ja ravi lõpetamise plaani osas (vt lõik 4.2). Nii enne ravi kui ka ravi ajal tuleb patsienti teavitada ka opioidide kasutamishäire riskidest ja nähtudest. Patsienti tuleb juhendada nende nähtude ilmnemise korral arsti poole pöörduma.**

Patsiente tuleb jälgida ravimit otsiva käitumise nähtude osas (nt liiga varajased taotlused uue ravimikoguse väljastamiseks). See hõlmab ka samaaegselt kasutatavate opioidide ja psühhoaktiivsete ravimite (nt bensodiasepiinide) ülevaatamist. Opioidide kasutamishäirega patsientide puhul tuleb kaaluda konsultatsiooni sõltuvusspetsialistiga.

.....

- Lõik 4.4

[...]

### **Maksa ja sapiteede häired**

**Oksükodoon võib põhjustada Oddi sulgurlihase talitlushäireid ja spasme, suurendades seeläbi rõhku sapiteedes ning sapiteede sümptomite ja pankreatiidi tekkeriski. Seetõttu tuleb oksükodooni manustada ettevaatusega patsientidele, kes põevad pankreatiiti ja sapiteede haigusi.**

[...]

- Lõik 4.8

Järgmine teave tuleb lisada alalõiku „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

### **Ravimisõltuvus**

**{Ravimi nimetuse} korduv kasutamine võib põhjustada ravimisõltuvust, seda ka raviannuste kasutamisel. Ravimisõltuvuse tekkerisk võib varieeruda olenevalt patsiendi individuaalsetest riskiteguritest, ravimi annusest ja opioidiga ravi kestusest (vt lõik 4.4).**

- Lõik 4.8

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada **organsüsteemi klassi „Maksa ja sapiteede häired“** alla esinemissagedusega „**Teadmata**“.

### **Oddi sulgurlihase talitlushäire**

- Lõik 4.9

Lisada tuleb järgmised üleannustamise nähud ja sümptomid.

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

### **Pakendi infoleht**

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

*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*

### **Ravimitaluvus, sõltuvus ja narkomaania**

**See ravim sisaldab oksükodooni, mis on opioidse toimega. Opioidsete valivaigistite korduv kasutamine võib põhjustada ravitoime vähenemist (te harjute sellega ehk teil tekib ravimitaluvus).** [Ravimi nimetuse ] korduv kasutamine võib põhjustada ka sõltuvust ning viia kuritarvitamise ja **narkomaaniani**, mis võib lõppeda eluohtliku üleannustamisega. **Mida suurem on ravimi annus ja mida pikem ravi kestus, seda suurem võib olla nende kõrvaltoimete tekkerisk.** Kui te kahtlustate, et teil võib tekkida [ravimi nimetuse] sõltuvus, pidage kindlasti nõu oma arstiga.

**Ravimisõltuvus või narkomaania võib tekitada tunde, et te ei suuda enam kontrollida, kui palju ravimit võtta või kui tihti seda võtta. Teile võib tunduda, et peate jätkama ravimi võtmist ka siis, kui see teie valu ei leevenda.**

**Ravimist sõltuvusse jäämise või narkomaania risk on iga inimese puhul erinev. {Ravimi nimetusest} sõltuvusse jäämise või narkomaania tekkerisk võib olla suurem, kui:**

- teie või keegi teie pereliikmetest on kuritarvitanud või olnud sõltuvuses alkoholist, retseptiravimitest või ebaseaduslikest ravimitest („narkomaania“);
- te olete suitsetaja;
- teil on olnud meeleoluhäireid (depressioon, ärevus või isiksushäire) või teid on ravitud psühhiaatri juures muu vaimse häire tõttu.

**Kui märkate {ravimi nimetuse} kasutamise ajal ükskõik millist järgmistest nähtudest, võib see viidata ravimisõltuvuse või narkomaania tekkele:**

**- te peate võtma ravimit kauem, kui teie arst on teile soovitanud;**

**- te peate võtma soovitatud annusest suurema annuse;**

**- te kasutate ravimit muudel kui määratud näidustustel, nt „rahnemiseks“ või „uinuda aitamiseks“;**

**- te olete korduvalt, kuid edutult püüdnud ravimi kasutamist lõpetada või kontrolli alla saada;**

**- kui te lõpetate ravimi võtmise, teie enesetunne halveneb ja te tunnete end paremini alles siis, kui olete jälle ravimit võtnud („Võõrutusnähud“).**

**Kui märkate ükskõik millist neist nähtudest, pidage oma arstiga nõu teile sobivaima raviplaani osas, sh millal on õige aeg ravimi kasutamine lõpetada ja kuidas seda ohutult teha (vt lõik 3 „Kui te lõpetate {ravimi nimetuse} võtmise“).**

- Lõik 2

Enne <ravimi> kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on:

**• kõhunäärme põletik (mis võib põhjustada tugevat valu kõhu ja selja piirkonnas), probleeme sapipõie või sapiteedega;**

**• käärsoolega seotud kõhuvalu või ebamuqavustunne;**

[...]

**Kui teil tekib tugev ülakõhuvalu (mis võib kiirata selga), iiveldus, oksendamine või palavik, pöörduge oma arsti poole, kuna need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiit) või sapiteede põletiku sümptomid.**

[...]

- Lõik 3. Kuidas [ravimi nimetust] võtta

<Võtke> <Kasutage> seda ravimit alati täpselt nii, 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 {ravimi nimetuse} kasutamisest oodata, millal ja kui kaua ravimit võtta, millal pöörduda arsti poole ja millal ravimi võtmine 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 kapslid alla

...

Üleannustamise tagajärjel võib tekkida:

...

**– ajukahjustus (nimetusega toksiline leukoentsefalopaatia)**

- Lõik 4

Lisada tuleb järgmine kõrvaltoime esinemissagedusega „Teadmata“:

**sooleklapi kahjustus, mis võib põhjustada tugevat valu ülakõhus (Oddi sulgurlihase talitlushäire)**

- Lõik 5. Kuidas [ravimi nimetust] säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. **Hoidke seda ravimit lukustatud ja turvalises hoiukohas, kus keegi teine sellele liigi ei pääse. See võib põhjustada tõsist kahju ja olla surmav inimestele, kellele see ei ole välja kirjutatud.**

**III lisa**

**Seisukoha rakendamise ajakava**



**Seisukoha rakendamise ajakava**

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Koordineerimisrühma koosolek veebruaris
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	7. aprill 2024
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	6. juuni 2024