

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par oksikodona hidrohlorīda/paracetamola periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamo informāciju par tās pašas terapeitiskās grupas zālēm, tai skaitā oksikodonu, un, pamatojoties uz darbības mehānisma augsto ticamību, kopumā izraisot citu opioīdu zāļu informācijas atjaunināšanu, *PRAC* uzskata, ka secinājumi, kas izdarīti par oksikodonu, ir attiecināmi arī uz oksikodona hidrohlorīda/paracetamola fiksētās devas kombināciju; jāatjaunina lietošanas instrukcija (LI), kurā jāiekļauj zāļu apraksta (ZA) 4.4. apakšpunkta atjauninājums, pievienojot brīdinājumu par aknu un žults izvades sistēmas traucējumiem, tai skaitā Odi sfinktera disfunkciju, un ZA 4.8. apakšpunkta atjauninājums, pievienojot nevēlamo blakusparādību „Odi sfinktera disfunkcija” ar sastopamības biežumu „Nav zināms”. Lietošanas instrukcija ir atbilstoši atjaunināta.

Ņemot vērā zinātnisko vienprātību medicīnas praksē par nepieciešamību noteikt ārstēšanas mērķus un ārstēšanas pārtraukšanas plānu, kā arī pacienta izglītošanu par ar opioīdu lietošanu saistīto traucējumu (*Opioid use disorder, OUD*) risku un pazīmēm pirms ārstēšanas un tās laikā (*Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016*), opioīdu terapijas laikā ir nepieciešama regulāra atkārtota tās izvērtēšana, ņemot vērā iespējamās izmaiņas ieguvuma un riska līdzsvara attiecībā laika gaitā katram pacientam individuāli. Lai vēl vairāk uzlabotu pacientu un aprūpētāju informētību, ir atjaunināta lietošanas instrukcija, norādot OUD pazīmes, pamatojoties uz DSM-5 noteiktajiem vielu lietošanas traucējumu kritērijiem.

Divos lielos novērojuma pētījumos ASV (*Edlund et al. 2014*) un Lielbritānijā (*Bedson et al. 2019*) tika konstatēts, ka lielāka deva un ilgstošāka opioīdu terapijas lietošana ir saistīta ar palielinātu OUD attīstības risku. *PRAC* uzskata, ka šie pierādījumi par opioīdiem kopumā attiecas arī uz oksikodona hidrohlorīda/paracetamola fiksētās devas kombināciju.

Attiecībā uz toksisko leikoencefalopātiju, ņemot vērā literatūrā pieejamos datus, tai skaitā literatūrā aprakstītos 7 gadījumus pieaugušiem pacientiem ar ciešu saistību laikā pēc oksikodona pārdozēšanas un/vai simptomu atjaunošanas lietošanas atsākšanas gadījumā (*Jones et al. 2020; Middelbrooks et al. 2016; Holyoak 2014; Koya et al. 2014; Morales et al. 2010; Ung et al. 2021*), *PRAC* uzskata, ka secinājums par cēlonisko saistību starp oksikodona lietošanu un toksisko leikoencefalopātiju kā akūtas pārdozēšanas simptomu attiecas arī uz oksikodona hidrohlorīda/paracetamola fiksētās devas kombināciju.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par oksikodona hidrohlorīdu/paracetamolu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo(-ās) vielu(-as) oksikodona hidrohlorīdu/paracetamolu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.2. apakšpunkts

Lietošanas veids

...

Ārstēšanas mērķi un pārtraukšana

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar {zāļu nosaukums} kopā ar pacientu jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju, kas ietver ārstēšanas ilgumu un ārstēšanas mērķus, kā arī ārstēšanas pabeigšanas plānu saskaņā ar sāpju kontroles vadlīnijām. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam bieži jāsažinās, lai izvērtētu ārstēšanas turpināšanas nepieciešamību, apsvērtu ārstēšanas pārtraukšanu un, ja nepieciešams, pielāgotu devu. Ja pacientam vairs nav nepieciešama ārstēšana ar oksikodonu, ieteicams devu pakāpeniski samazināt, lai novērstu zāļu atcelšanas simptomus. Neatbilstošas sāpju kontroles gadījumā jāapsver hiperalgēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nepieciešama ilgstoša vai atkārtota ārstēšana, jāapsver ārstēšanas īslaicīga pārtraukšana, un pacienti rūpīgi un regulāri jāuzrauga.

Jebkurā gadījumā jāizvairās no straujas ārstēšanas pārtraukšanas; ieteicams pakāpeniski samazināt devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

...

- 4.4. apakšpunkts

Ar opioīdu lietošanu saistītie traucējumi (ļauņprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtoti lietojot opioīdus, piemēram, oksikodonu, var attīstīties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība. Ir zināms, ka pēc terapeitiskas opioīdu lietošanas var rasties jātroģēna atkarība.

Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt ar opioīdu lietošanu saistītus traucējumus (*Opioid use disorder*, OUD). **Lielāka deva un ilgāks opioīdu terapijas ilgums var palielināt OUD risku.** [zāļu nosaukums] ļauņprātīga vai apzināti nepareiza lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. OUD attīstības risks ir palielināts pacientiem ar vielu lietošanas traucējumiem (tai skaitā alkohola lietošanas traucējumiem) individuālajā vai ģimenes (vecāku vai brāļu un māsu) anamnēzē, tabakas izstrādājumu lietotājiem vai pacientiem ar citiem garīgās veselības traucējumiem anamnēzē (piemēram, smaga depresija, trauksme un personības traucējumi).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar {zāļu nosaukums} un ārstēšanas laikā ar pacientu jāvienojas par ārstēšanas mērķiem un pārtraukšanas plānu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un tās laikā pacients jāinformē arī par OUD riskiem un pazīmēm. Ja rodas šīs pazīmes, pacientiem jāiesaka sazināties ar ārstu.

Pacienti ir jākontrolē, vai viņiem neveidojas no zālēm atkarīgas personas uzvedība (piemēram, pārāk ātrs pieprasījums pēc atkārtotas zāļu parakstīšanas). Tas ietver vienlaicīgi lietotu opioīdu un psihotropo zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) lietošanas pārskatīšanu. Pacientiem ar OUD pazīmēm un simptomiem ir jāapsver konsultācija pie atkarību speciālista.

.....

- 4.4. apakšpunkts

[...]

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Oksikodons var izraisīt Odi sfinktera disfunkciju un spazmas, tādējādi paaugstinot intrabiliāro spiedienu un palielinot žultsceļu simptomu un pankreatīta risku. Tāpēc pacientiem ar pankreatītu un žultsceļu slimībām oksikodons jālieto piesardzīgi.

[...]

- 4.8. apakšpunkts

Apakšpunktā c. „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” jāpievieno šāda informācija.

Zāļu atkarība

Atkārtota {zāļu nosaukums} lietošana var izraisīt atkarību pat terapeitiskās devās. Zāļu atkarības risks var atšķirties atkarībā no pacienta individuālajiem riska faktoriem, devas un opioīdu terapijas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- 4.8. apakšpunkts

OSK sadaļā „Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi” ar sastopamības biežumu „Nav zināms” jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Odi sfinktera disfunkcija

- 4.9. apakšpunkts

Jāpievieno šādas pārdozēšanas pazīmes un simptomi:

Oksikodona pārdozēšanas gadījumā ir novērota toksiska leikoencefalopātija.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tolerance, fiziskā atkarība un psiholoģiskā atkarība

Šīs zāles satur oksikodonu, kas ir opioīdu grupas zāles. Atkārtoti lietojot opioīdu grupas pretsāpju līdzekļus, var samazināties šo zāļu efektivitāte (Jūs pie tām pierodat, kas zināma kā "tolerance"). Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt arī ļaunprātīgu lietošanu un **atkarību**, kas var izraisīt dzīvībai bīstamu pārdozēšanu. **Šo blakusparādību risks var palielināties, palielinot devu un pagarinot lietošanas laiku.** Ja Jūs uztraucaties, ka varētu kļūt atkarīgs no [zāļu nosaukums], svarīgi ir konsultēties ar ārstu.

Fiziskās vai psiholoģiskās atkarības dēļ Jums var rasties sajūta, ka vairs nekontrolējat, cik daudz zāļu Jums ir jālieto vai cik bieži Jums tās ir jālieto. Jums var šķist, ka Jums jāturpina lietot zāles arī tad, ja tās nepalīdz mazināt sāpes.

Fiziskās vai psiholoģiskās atkarības attīstības risks katram cilvēkam ir atšķirīgs. Jums var būt lielāks fiziskās un psiholoģiskās atkarības rašanās risks, lietojot {zāļu nosaukums}, ja:

- Jūs vai kāds no Jūsu ģimenes locekļiem jebkad ir ļaunprātīgi lietojis vai bijis atkarīgs no alkohola, recepšu zālēm vai nelegālām narkotikām („atkarība”);
- Jūs esat smēķētājs;
- Jums jebkad ir bijušas garastāvokļa problēmas (depresija, trauksme vai personības traucējumi) vai Jūs esat saņēmis psihiatra palīdzību citu psihisko slimību ārstēšanai.

Ja {zāļu nosaukums} lietošanas laikā pamanāt kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, tā varētu būt pazīme, ka Jums ir radusies fiziskā atkarība vai psiholoģiskā atkarība:

- Jums nepieciešams lietot zāles ilgāk, nekā ieteicis ārsts;**
- Jums nepieciešams lietot lielāku zāļu devu par ieteicamo devu;**
- Jūs lietojat zāles tādiem mērķiem, kuriem zāles nav parakstītas, piemēram, „lai nomierinātos” vai „lai palīdzētu iemigt”;**
- Jūs esat atkārtoti nesekmīgi mēģinājis pārtraukt vai kontrolēt zāļu lietošanu;**
- pārtraucot zāļu lietošanu, Jūs jūtaties slikti, un Jūs jūtaties labāk, atsākot lietot zāles („zāļu atcelšanas simptomi”).**

Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, konsultējieties ar ārstu, lai apspriestu Jums piemērotāko ārstēšanas stratēģiju, tostarp, kad ir lietderīgi pārtraukt zāļu lietošanu un kā to izdarīt droši (skatīt 3. punktu „Ja pārtraucat lietot {zāļu nosaukums}”).

- 2. punkts

Pirms <zāles> lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums:

- **ir aizkuņģa dziedzera iekaisums (kas var radīt stipras sāpes vēderā un mugurā), žultspūšļa vai žults vadu darbības traucējumi;**
- **ir spazmveidīgas sāpes vai diskomforts vēderā;**

[...]

Sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas stipras sāpes vēdera augšdaļā, kas izstaro uz muguru, slikta dūša, vemšana vai drudzis, jo tie var būt simptomi, kas saistīti ar aizkuņģa dziedzera iekaisumu (pankreatīts) un žultsceļu sistēmu.

[...]

- 3. punkts Kā lietot [zāļu nosaukums]

<Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts <vai farmaceits> Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet <ārstam> <vai> <farmaceitam>.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā ārsts ar Jums pārrunās, ko Jūs varētu sagaidīt no {zāļu nosaukums} lietošanas, kad un cik ilgi Jums tās jālieto, kad jāsažinās ar ārstu un kad Jums ir jāpārtrauc zāļu lietošana (skatīt arī punktu „Ja pārtraucat lietot {zāļu nosaukums}”).

- 3. punkts Kā lietot [zāļu nosaukums]

...

Ja esat lietojis [zāļu nosaukums] vairāk nekā noteikts vai ja kāds nejauši norij Jums paredzētās kapsulas

...

Pārdozēšana var izraisīt:

...

- galvas smadzeņu traucējumus (zināma kā toksiska leikoencefalopātija)

- 4. punkts

Ar sastopamības biežumu „**Nav zināms**” jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Traucējums, kas ietekmē vārstu zarnās un var izraisīt stipras sāpes vēdera augšdaļā (Odi sfinktera disfunkcija)

- 5. punkts Kā uzglabāt [zāļu nosaukums]

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. **Uzglabājiet šīs zāles slēgtā un drošā vietā, kur tām nevar piekļūt citi cilvēki. Tās var radīt nopietnu kaitējumu un būt letālas cilvēkiem, kuriem tās nav parakstītas.**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	Februāra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	07/04/2024
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	06/06/2024