

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for  
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for oxycodon er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Ifølge en trendanalyse, som blev udført af indehaveren af markedsføringstilladelsen med det førende varemærke i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS) (og Storbritannien) fra 2011 til 2020, og som viste en fordobling i antallet af rapporterede oxycodon-tilfælde, der var relateret til den standardiserede MedDRA-søgning ”*Abuse, drug dependence and withdrawal*” inden for de seneste 5 år (2016-2020) sammenlignet med de 5 foregående år (2011-2015), med eksponeringen taget i betragtning, er PRAC af den opfattelse, at en tilføjelse af en skærpet etikettering vedrørende risikoen for opioidmisbrugsrelaterede lidelser i produktinformationen er nødvendig for alle produkter, der indeholder oxycodonhydrochlorid.

I betragtning af de tilgængelige data vedrørende risikoen for central søvnapnø (CSA) fra litteraturen og fra spontane rapporter, herunder mindst tre mulige oxycodon-specifikke tilfælde, der rapporterer om central søvnapnø, som er diagnosticeret ved polysomnografi, og som viser en tæt tidsmæssig relation, af hvilke to udviste en positiv *dechallenge*, og i betragtning af den mulige virkningsmekanisme, er PRAC af den opfattelse, at der i det mindste er en rimelig mulighed for, at der er en kausal sammenhæng mellem oxycodon og central søvnapnø. Derudover viste en metaanalyse, der blev udført af Correa et al. (2015), en samlet høj prevalens af CSA (24%) hos patienter, som tog kronisk opioidbehandling såvel som et dosis/respons-forhold med sværhedsgrad af CSA baseret på en daglig morfinækvivalent dosis. En metaanalyse, der blev udført af Filiatrault et al. (2016) bekræftede, at brug af opioider var signifikant forbundet med en middel stigning i indekser for central apnø. Der findes også nogen evidens for, at opioider har potentialet til at bidrage til søvnrelateret hypoksæmi, men denne relation betragtes som mindre evident sammenlignet med central søvnapnø på grund af manglen på oxycodon-relaterede tilfælde.

Eftersom de orale og parenterale formuleringer (i.v./s.c.) af oxycodon i EØS begge har indikation for behandling af svære smerter, hvilket tillader ikke-akut brug, anbefales de ovenstående opdateringer til produktinformationen for alle formuleringer af produkter indeholdende oxycodon, som er inkluderet i den aktuelle PSUSA.

PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder oxycodon (alle formuleringer), bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for oxycodon er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder oxycodon, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende oxycodon allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler**

**Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen** (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

## Produktresumé

- Pkt. 4.4

Følgende skærpede advarsel skal tilføjes:

### Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

**Tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider som f.eks. oxycodon. Iatrogen afhængighed efter terapeutisk brug af opioider er kendt.**

**Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (OUD). Misbrug eller forsætlig misbrug af [produktnavn] kan resultere i overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig anamnese eller familieranamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).**

**Ved tegn på lægemiddelsøgende misbrugsadfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger på et for tidligt tidspunkt) vil patienter have behov for overvågning. Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådføring med en misbrugsspecialist overvejes.**

Slet sætning (eller lignende ordlyd), hvis den er til stede: "~~Hvis det imidlertid anvendes som tilsigtet hos patienter med kroniske smerter, er risikoen for at udvikle fysisk og psykisk afhængighed mærkbart reduceret~~"

Slet sætning (eller lignende ordlyd), hvis den er til stede: "~~Der findes på nuværende tidspunkt ingen tilgængelige data vedrørende incidensen af psykisk afhængighed hos kroniske smertepatienter~~"

Slet sætning (eller lignende ordlyd), hvis den er til stede: "~~Oxycodon har en misbrugsprofil, der svarer til andre stærke opioidagonister og kan opsøges og misbruges af personer med latente eller manifesterede afhængighedsforstyrrelser. Der findes en mulighed for udvikling af psykisk afhængighed (afhængighed) af opioidanalgetika, herunder oxycodon. [Produktnavn] bør anvendes med særlig opmærksomhed hos patienter med alkoholmisbrug eller lægemiddelmisbrug i anamnesen.~~"

- Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføjes som følger:

### Søvrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

**Opioider kan forårsage søvrelateret vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvrelateret hypoksæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Det skal overvejes at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.**

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Luftveje, thorax og mediastinum med hyppighed ikke kendt:

## Central søvnapnøsyndrom

Bemærk, at termen ‘central søvnapnøsyndrom’ (MedDRA Lowest Level Term, LLT) skal tilføjes som BIVIRKNING og er foretrukket frem for ‘søvnapnøsyndrom’ (foretrukket term, PT), eftersom ‘central søvnapnøsyndrom’ afspejler beskrivelserne af tilfældene i sikkerhedsdatabasen hos indehaveren af markedsføringstilladelsen med det førende varemærke, Mundipharma, mere nøjagtigt, og den skal angives under systemorganklassen Luftveje, thorax og mediastinum, eftersom dette er den primære systemorganklasse. Hyppighedskategorien, som foreslås til central søvnapnøsyndrom (ikke kendt), er baseret på hyppigheden, der er tildelt denne BIVIRKNING, i det aktuelle CCDS hos indehaveren af markedsføringstilladelsen med det førende varemærke.

### Indlægsseddel

Bemærk: Afhængigt af formuleringen (f.eks. kapsler eller injektion) skal “taget” (kapsler) eller “brugt” (injektioner) anvendes.

-Vedrørende opioidbrugsforstyrrelse:

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at <tage> <bruge> [produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Slet sætning (eller lignende ordlyd), hvis den er til stede:

*"Hvis dette lægemiddel anvendes som tilsigtet hos patienter med kroniske smertetilstande, er risikoen for fysisk og psykisk afhængighed lav."*

Følgende ændringer anbefales:

Tal med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager/bruger [produktnavn], hvis du:

[...]

*–er eller på noget tidspunkt har været afhængig af alkohol eller stoffer eller har en kendt afhængighed af opioider;*

***- du eller nogen i din familie på noget tidspunkt har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer (“afhængighed”).***

***- du er ryger.***

***- du på noget tidspunkt har haft problemer med dit humør (depression, angst eller personlighedsforstyrrelse), eller hvis du er blevet behandlet for andre psykiske sygdomme hos en psykiater.***

[...]

***Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til afhængighed og misbrug og medføre indtagelse af en livstruende overdosis. Hvis du er bekymret for, om du vil blive afhængig af [produktnavn], er det vigtigt at du rådfører dig med din læge.***

-Vedrørende søvnapnø:

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at <tage> <bruge> [oxycodon-holdigt produkt]

Advarsler og forsigtighedsregler

### Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

***[Produktnavn] kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser såsom søvnapnø (pauser i vejrtrækningen under søvn) og søvnrelateret hypoksæmi (lavt iltniveau i blodet). Symptomerne kan inkludere pauser i vejrtrækningen under søvn, natlige opvågninger på grund af åndenød, problemer med at sove igennem eller overdreven døsighed i løbet af dagen. Kontakt lægen, hvis du eller en anden observerer disse symptomer. Din læge kan overveje at nedsætte din dosis.***

- Punkt 4. Bivirkninger

Hyppighed ikke kendt:

**Søvnapnø (pauser i vejrtrækningen under søvn)**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde december 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	30. januar 2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	31. marts 2022