

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for oksykodon er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

En trendanalyse utført av innehaveren av markedsføringstillatelsen til produktet i EØS (+ Storbritannia) mellom 2011 og 2020, viste en dobling av rapporterte oksykodonkasus i kategorien "Misbruk, avhengighet og abstinens" i MedDRAs SMQ-verktøy de siste 5 årene (2016–2020) sammenlignet med de 5 foregående årene (2011–2015) med hensyn til eksponering. PRAC mener derfor at det er behov for en tydeligere merking relatert til risiko for problematisk opioidbruk i produktinformasjonen til alle preparater som inneholder oksykodonhydroklorid.

Basert på tilgjengelige data om sentral søvnapné (CSA) fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert minst tre mulige oksykodonspesifikke kasus som rapporterte om sentral søvnapné, diagnostisert med polysomnografi, som viste et nært tidsmessig forhold, der to kasus viste seponering/dosereduksjon med symptombedring ("positive dechallenge"), og basert på en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC det slik at en årsakssammenheng mellom oksykodon og sentral søvnapné er minst en rimelig mulighet. I tillegg viste en metaanalyse av Correa et al. (2015) en generelt høy prevalens av CSA (24 %) hos pasienter som tok kroniske opioider i tillegg til dose-respons-sammenheng med alvorlighetsgraden av CSA, basert på den morfinekvivalente daglige dosen. En metaanalyse av Filiatrault et al. (2016) bekreftet at opioidbruk var signifikant assosiert med en middels økning i sentral apné-indeks. Det finnes også dokumentasjon på at opioider kan bidra til søvnrelatert hypoksemi, men denne forbindelsen anses som mindre tydelig sammenlignet med sentral søvnapné på grunn av manglende oksykodonspesifikke kasus.

I EØS er både orale og parenterale (intravenøse/subkutane) formuleringer av oksykodon indisert til behandling av alvorlig smerte, og ikke akutt bruk er tillatt, derfor anbefales oppdateringene av produktinformasjon angitt over for alle formuleringer av produkter som inneholder oksykodon, som inkludert i gjeldende PSUSA.

PRAC konkluderte at produktinformasjonen til legemidler som inneholder oksykodon (alle formuleringer), skal endres i samsvar med dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for oksykodon mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder oksykodon er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder oksykodon er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Punkt 4.4

En sterkere advarsel bør legges til som følger:

Problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse og fysisk og/eller psykologisk avhengighet kan bli utviklet ved gjentatt administrering av opioider, f.eks. oksykodon. Det er kjent at det forekommer iatrogen påført feilbruk etter bruk av opioider i behandling.

Gjentatt bruk av [produktnavn] kan føre til problematisk opioidbruk. Misbruk eller villet misbruk av [produktnavn] kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk har økt for pasienter med problematisk opioidbruk personlig eller i familien (foreldre eller søsken) (inkludert problematisk alkoholbruk), hos personer som røyker, eller hos pasienter med tidligere psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette omfatter gjennomgang ved samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner) Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på problematisk opioidbruk.

Fjern setning (eller lignende ordlyd) hvis aktuelt: “Men når det brukes som tiltenkt hos pasienter med kroniske smerter, er risikoen for å utvikle fysisk eller psykologisk avhengighet markant redusert”

Fjern setning (eller lignende ordlyd) hvis aktuelt: “Det finnes ingen tilgjengelige data om den faktiske forekomsten av psykologisk avhengighet hos kroniske smertepasienter”

Fjern setning (eller lignende ordlyd) hvis aktuelt: “Oksykodon har en misbruksprofil som ligner på andre sterke opioidagonister og kan prøves og misbrukes av personer med latent eller tydelig avhengighetslidelse. Det er mulig å utvikle psykologisk avhengighet av opioidanalgetika, inkludert oksykodon. [Produktnavn] bør brukes med spesiell forsiktighet hos pasienter med tidligere alkohol- eller narkotikamisbruk.”

- Punkt 4.4

En advarsel bør legges til:

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Vurder å redusere den totale opioiddosen hos pasienter med CSA.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning bør legges til under organklassensystemets sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum med frekvensen ikke kjent:

Sentralt søvnapné syndrom

Vær oppmerksom på at tillegg av termen “sentralt søvnapné syndrom” (MEDdra LLT (term på laveste nivå)) som bivirkning foretrekkes over “søvnapné syndrom” (PT (foretrukket term)), fordi “sentralt søvnapné syndrom” bedre beskriver hendelsesforløpet angitt i sikkerhetsdatabasen til Mundipharma, innehaveren av markedsføringstillatelsen til produktet, og bør angis under organklassesystemets sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum, siden dette er det primære organklassesystemet. Frekvenskategorien foreslått for sentralt søvnapné syndrom (ikke kjent) er basert på frekvensen som er fastsatt for denne bivirkningen i selskapets gjeldende sikkerhetsdatablad (CCDS) for innehaveren av markedsføringstillatelsen til produktet.

Pakningsvedlegg

Merk: avhengig av formulering (f.eks. kapsler eller injeksjon) skal “tas” (kapsler) eller “settes” (injeksjoner) brukes.

– Vedrørende problematisk opioidbruk:

- Avsnitt 2 Hva du må vite før du bruker [produktnavn]

Advarsler og forsiktighetsregler

Fjern setning (eller lignende ordlyd) hvis aktuelt:

“Hvis dette legemidlet brukes som tiltenkt hos kroniske smertepasienter, er risikoen for fysisk og psykologisk avhengighet lav.”

Følgende endringer anbefales:

Snakk med lege eller apotek før du bruker [produktnavn]:

[...]

– dersom du er eller har vært avhengig av alkohol eller legemidler eller har kjent opioidavhengighet

– dersom du eller noen i familien har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller illegale rusmidler (“avhengighet”)

– dersom du røyker

– dersom du noen gang har hatt stemningsrelaterte plager (depresjon, angst eller en personlighetsforstyrrelse) eller er behandlet av psykiater for andre psykiske lidelser.

[...]

Gjentatt bruk av [produktnavn] kan føre til avhengighet og misbruk, noe som kan føre til en livstruende overdose. Hvis du er bekymret over at du kan bli avhengig av [produktnavn], er det viktig at du snakker med legen din.

– Om søvnapné:

- Avsnitt 2 Hva du må vite før du bruker [legemiddel som inneholder oksykodon]

Advarsler og forsiktighetsregler

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

[Produktnavn] kan føre til søvnrelaterte pusteforstyrrelser som søvnapné (pustestopp mens man sover) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygeninnhold i blodet). Symptomene kan omfatte pustestopp mens du sover, oppvåkning fordi du hiver etter pusten, problemer med å sove jevnt og være veldig trøtt på dagtid. Kontakt lege hvis du eller noen andre observerer disse symptomene. Legen kan vurdere en dosereduksjon.

- Avsnitt 4 Mulige bivirkninger

Frekvens ikke kjent:

Søvnapné (pustestopp under søvn)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Desember 2021 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	30. januar 2022
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	31. mars 2022