

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för oxikodon dras följande vetenskapliga slutsatser:

En trendanalys utförd mellan 2011 och 2020 av innehavaren av godkännandet för försäljning i EES (och Storbritannien) för det varumärkesledande läkemedlet visade en fördubblad ökning av antalet rapporterade oxikodonfall relaterade till MedDRA SMQ (Standardised MedDRA Queries) ”Missbruk, substansberoende och abstinens” under de senaste fem åren (2016–2020) jämfört med de föregående fem åren (2011–2015). Med exponeringen i beaktande, anser PRAC att det är motiverat att lägga till förstärkt information avseende risken för opioidbrukssyndrom i produktinformationen för alla läkemedel som innehåller oxikodonhydroklorid.

Mot bakgrund av tillgängliga data om risken för central sömnapné från litteraturen och spontana rapporter, inklusive minst tre möjliga oxikodonspecifika fall som rapporterat central sömnapné, som diagnostiserats med polysomnografi och som visat ett nära tidsmässigt samband, varav två visade positiv dechallenge, och mot bakgrund av en plausibel verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan oxikodon och central sömnapné åtminstone är en rimlig möjlighet. Dessutom visade en metaanalys av Correa *et al.* (2015) en generellt hög förekomst av central sömnapné (24 %) hos patienter som tar kroniska opioider samt ett dos-responssamband med svårighetsgraden av central sömnapné baserat på jämförlig daglig dos av morfin. En metaanalys av Filiatrault *et al.* (2016) bekräftade att opioidanvändningen var signifikant förknippad med en medelhög ökning av index för central sömnapné. Det finns också vissa belägg för att opioider potentiellt kan bidra till sömnrelaterad hypoxemi, men detta samband anses mindre uppenbart jämfört med central sömnapné på grund av frånvaron av oxikodonspecifika fall.

Eftersom de orala och parenterala (intravenösa/subkutana) beredningsformerna av oxikodon inom EES båda har indikationen behandling av svår smärta, vilket tillåter icke akut användning, rekommenderas ovanstående uppdateringar av produktinformationen för alla beredningar av de läkemedel som innehåller oxikodon och som ingår i nuvarande PSUSA.

PRAC anser att produktinformationen för läkemedel som innehåller oxikodon (samtliga beredningsformer) ska ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för oxikodon anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller oxikodon är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller oxikodon för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text **genomstruken**)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En förstärkt varning ska läggas till enligt följande:

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som oxikodon. Det är känt att iatrogen beroende efter terapeutisk opioidanvändning kan uppkomma.

Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [produktnamn] kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Ta bort denna mening (eller liknande ordalydelse) om den finns: "Men när de används enligt föreskrifterna hos patienter med kronisk smärta är risken att utveckla fysiskt eller psykiskt beroende avsevärt lägre"

Ta bort denna mening (eller liknande ordalydelse) om den finns: "Data saknas för den verkliga förekomsten av psykiskt beroende hos patienter med kronisk smärta"

Ta bort denna mening (eller liknande ordalydelse) om den finns: "Oxikodon har en missbruksprofil som liknar andra starka opioidagonister. Oxikodon kan komma att missbrukas av personer med latent eller uppenbart beroende. Det är möjligt att utveckla psykologiskt beroende (missbruk) av opioida analgetika, innefattande oxikodon. Hos patienter med tidigare alkohol och/eller drogmisbruk ska [produktnamn] förskrivas med särskild försiktighet."

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Risken för central sömnapné ökar med dosen. Överväg att minska den totala opioiddosen till patienter med central sömnapné.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organklassen (SOC) Andningsvägar, bröstorg och mediastinum med frekvensen "Ingen känd frekvens":

Centralt sömnapné syndrom

Observera att termen "centralt sömnapné syndrom" (MedDRA Lowest Level Term) som ska läggas till som läkemedelsbiverkning är att föredra framför "sömnapné syndrom" (MedDRA Preferred Term), eftersom "centralt sömnapné syndrom" mer exakt återspeglar de fallberättelser som identifierats i säkerhetsdatabasen för den varumärkesledande innehavaren av godkännandet för försäljning, Mundipharma, och ska anges under organklassen (SOC) Andningsvägar, bröstorg och mediastinum eftersom detta är den primära organsystemklassen. Frekvenskategorin som föreslås för centralt sömnapné syndrom (ingen känd frekvens) baseras på den frekvens som tilldelats denna läkemedelsbiverkning i nuvarande CCDS (company core data sheet) för den varumärkesledande innehavaren av godkännandet för försäljning.

Bipacksedel

Observera: beroende på beredningsform (t.ex. kapslar eller injektion) ska "tas" (kapslar) eller "används" (injektioner) användas.

- Angående opioidbrukssyndrom:

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar/använder [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Ta bort denna mening (eller liknande ordalydelse) om den finns:

"Risken för att utveckla fysiskt eller psykologiskt beroende är liten när läkemedlet används enligt ordination av patienter som lider av kronisk smärta."

Följande ändringar rekommenderas:

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar/använder [produktnamn]:

[...]

~~– om du är eller någonsin har varit beroende av alkohol eller droger, eller har ett känt opioidberoende~~

- om du eller någon i din familj någon gång har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger

- om du röker

- om du någon gång har haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller en personlighetsstörning) eller har behandlats av en psykiater för annan psykisk sjukdom.

[...]

Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till beroende och missbruk, med risk för livshotande överdosering. Om du tror att du håller på att bli beroende av [produktnamn] är det viktigt att du talar med läkare.

- Angående sömnapné:

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Sömnrelaterade andningsstörningar

[Produktnamn] kan orsaka andningsstörningar när du sover, såsom andningsuppehåll (sömnapné) och låg syrenivå i blodet (hypoxemi) under sömnen. Symtomen kan vara andningsuppehåll under sömnen, nattliga uppvaknanden på grund av andnöd, svårigheter att upprätthålla sömnen eller uttalad dåsigheit under dagen. Kontakta läkaren om du eller någon annan märker dessa symtom. Läkaren kan överväga att sänka dosen.

- Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Har rapporterats:

Sömnapné (andningsuppehåll under sömnen)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	December 2021 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	30 januari 2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	31 mars 2022