

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt oksikodonia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Markkinoiden johtavan valmisteen myyntiluvan haltija ETA-alueella (ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa) laati vuosien 2011–2020 ajanjaksolta trendianalyysin, joka osoitti oksikodonia koskevien, standardoituihin MedDRA-kyselyihin ”Väärinkäyttö, lääkeriippuvuus ja vieroitusoireet” liittyvien raportoitujen tapausten kaksinkertaistuneen edellisellä 5 vuoden ajanjaksolla (2016–2020) verrattuna sitä edeltävään 5 vuoden ajanjaksoon (2011–2015). Ottaen huomioon altistuksen, PRAC katsoo, että opioidien käyttöhäiriön (OUD, opioid use disorder) riskiä koskevan vakavamman varoituksen lisääminen kaikkien oksikodonihydrokloridia sisältävien valmisteiden valmistetietoihin on aiheellista.

Ottaen huomioon saatavilla olevat sentraalisen uniapnean (CSA) riskiä koskevat, kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista peräisin olevat tiedot, joista vähintään kolme mahdollista tapausta koski nimenomaan oksikodonia ja polysomnografian perusteella diagnosoitua sentraalista uniapneaa ja joissa oli todettavissa läheinen ajallinen yhteys (kahdessa tapauksessa oireet hävisivät hoidon lopettamisen jälkeen), sekä todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella PRAC katsoo, että oksikodonin ja sentraalisen uniapnean välinen syy-yhteys on ainakin kohtalaisen mahdollinen. Lisäksi meta-analyysissä (Correa et al. 2015) todettiin, että sentraalisen uniapnean esiintyvyys oli yleisesti ottaen suuri (24 %) pitkäkestoista opioidihoitoa saavilla potilailla, ja että morfiinia vastaavan vuorokausiannoksen perusteella sentraalisen uniapnean vaikeusasteen osalta oli todettavissa annos-vastesuhde. Toinen meta-analyysi (Filiatrault et al. 2016), vahvisti, että opioidien käyttöön liittyi merkittävässä määrin kohtalaista nousua sentraalisen apnean indekseissä. On myös saatu jonkin verran näyttöä siitä, että opioidit saattavat mahdollisesti myötävaikuttaa unenaikaisen hypoksemian kehittymiseen, mutta tätä yhteyttä ei pidetä yhtä varmana kuin yhteyttä sentraaliseen uniapneaan, sillä nimenomaan oksikodonia koskevia tapauksia ei ole.

ETA-alueella oksikodonin sekä suun kautta otettavien että parenteraalisten (i.v./s.c.) lääkemuotojen käyttöaiheena on vaikean kivun hoito, mikä mahdollistaa myös pidempään jatkuvan käytön, joten edellä mainittujen päivitysten tekemistä nykyisen PSUSA:n piiriin kuuluvien oksikodonia sisältävien valmisteiden kaikkien lääkemuotojen valmistetietoihin suositellaan.

PRAC katsoo, että oksikodonia sisältävien valmisteiden (kaikki valmistemuodot) valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Oksikodonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että oksikodonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin oksikodonia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita ja hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

## Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Vakavampi varoitus on lisättävä seuraavasti:

### Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten oksikodonin, toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä ja fyysistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta. Hoitoperäistä addiktiota tiedetään ilmenneen opioidien terapeutin käytön jälkeen.

[Kauppanimi]-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (opioid use disorder, OUD). [Kauppanimi]-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön (OUD) kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheessään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihdeiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esim. vakavaa masennusta tai ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriötä).

Potilaita on seurattava päihdehakuksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennen aikaiset reseptin uusimispyynnöt). Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Poista lause (tai samantyyppinen ilmaisu), jos on: ”*Kun valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti kroonisen kivun hoidossa, fyysisen tai psyykkisen riippuvuuden kehittymisriski on kuitenkin huomattavasti pienempi*”

Poista lause (tai samantyyppinen ilmaisu), jos on: ”*Tietoja psyykkisen riippuvuuden todellisesta ilmaantuvuudesta potilailla, joilla esiintyy kroonista kipua, ei ole saatavilla*”

Poista lause (tai samantyyppinen ilmaisu), jos on: ”*Oksikodonin väärinkäyttöprofiili on samankaltainen kuin muilla vahvoilla opioididiagonisteilla. Henkilöt, joilla on piilevä tai näkyvä riippuvuushäiriö, saattavat tavoitella ja väärinkäyttää oksikodonia. Psyykkisen riippuvuuden (addiktion) kehittymisen mahdollisuus on olemassa opioidianalgeettien, kuten oksikodonin, käytön yhteydessä. [Kauppanimi]-valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on esiintynyt alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.*”

- Kohta 4.4

Varoitus on lisättävä seuraavasti:

### Unenaikaiset hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö suurentaa sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokkaan ”Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina” yleisyydellä tuntematon:

### **Sentraalinen uniapneaoireyhtymä**

Huomautus: haittavaikutuksesta tulee käyttää termiä ”sentraalinen uniapneaoireyhtymä” (MedDRA:n alimman tason termi) mieluummin kuin termiä ”uniapneaoireyhtymä” (suositeltu termi), sillä ”sentraalinen uniapneaoireyhtymä” kuvaa täsmällisemmin markkinoiden johtavan valmisteen myyntiluvan haltijan, Mundipharman, turvallisuustietokannassa olevia tapauksertomuksia. Haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokkaan ”Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina”, koska haittavaikutus koskee ensisijaisesti tätä luokkaa. Sentraaliselle uniapneaoireyhtymälle ehdotettu yleisyysluokka (tuntematon) perustuu yleisyyteen, jonka markkinoiden johtavan valmisteen myyntiluvan haltija on määrittänyt tälle haittavaikutukselle tämänhetkessä valmisteen perustiedot sisältävässä CCDS-asiakirjassa.

### **Pakkauseloste**

Huomautus: valmistemuodosta (esim. kapselit tai injektiot) riippuen tulee käyttää verbiä ”ottaa” (kapselit) tai ”käyttää” (injektiot).

-Opioidien käyttöhäiriö:

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat/käytät [Kauppanimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Poista lause (tai samantyyppinen ilmaisu), jos on:

*”Jos tätä valmistetta käytetään ohjeiden mukaisesti kroonisen kivun hoidossa, fyysisen tai psyykkisen riippuvuuden kehittymisriski on pieni.”*

Seuraavia muutoksia suositellaan:

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat/käytät [Kauppanimi]-valmistetta:

[...]

*- jos olet tai olet joskus ollut riippuvainen alkoholista tai lääkkeistä, tai jos sinulla on tiedossa oleva opioidiriippuvuus*

*- jos sinulla tai perheenjäsenelläsi on joskus esiintynyt alkoholin, reseptilääkkeiden tai huumeiden väärinkäyttöä tai riippuvuutta tällaisista aineista (”addiktio”).*

*- jos tupakoit.*

*- jos sinulla on joskus ollut mielialahäiriöitä (masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö) tai jos olet ollut psykiatrin hoidossa jonkin muun psyykkisen sairauden vuoksi.*

[...]

**[Kauppanimi]-valmisteen toistuva käyttö voi aiheuttaa riippuvuutta ja väärinkäyttöä, jotka voivat johtaa henkeä uhkaavaan yliannostukseen. Jos sinua huolestuttaa, että voit tulla riippuvaiseksi [Kauppanimi]-valmisteesta, on tärkeää keskustella siitä lääkärin kanssa.**

-Uniapnea:

- Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [oksikodonia sisältävää valmistetta]

Varoitukset ja varotoimet

### **Unenaikaiset hengityshäiriöt**

**[Kauppanimi] voi aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten uniapneaa (unenaikaisia hengityskatkoksia) ja unenaikaista hypoksemiaa (veren vähähappisuutta). Oireita voivat olla**

**esimerkiksi unenaikaiset hengityskatkokset, hengenahdistuksesta johtuva heräily, katkonainen uni tai päivisin esiintyvä voimakas uneliaisuus. Jos sinä tai joku toinen henkilö havaitsette näitä oireita, ota yhteyttä lääkäriin. Lääkäri voi harkita annoksen pienentämistä.**

- Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Tuntematon:

**Uniapnea (unenaikaiset hengityskatkokset)**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, joulukuu 2021
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	30. tammikuuta 2022
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	31. maaliskuuta 2022