

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir oxýkódon eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í kjölfar leitnigreiningar markaðsleyfishafa frumlyfs með virka efninu innan evrópska efnahagsvæðisins (+Bretland), fyrir tímabilið 2011 til 2020, sem sýnir tvöfalda aukningu á fjölda tilvika í tengslum við oxýkódon sem tengjast stöðluðu MedDRA kjörhugtökunum „misnotkun, lyfjafíkn og fráhrarf“ á undanförunum 5 árum (2016-2020) samanborið við síðustu 5 ár þar á undan (2011-2015), að teknu tilliti til útsetningar, telur PRAC að réttlætandi sé að lögð sé aukin áhersla á hættu varðandi notkun ópíóða í lyfjaupplýsingum allra lyfja sem innihalda oxýkódonhýdróklóríð.

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um hættu á miðlægum kæfisvefni (central sleep apnoea) úr birtum greinum og tilkynningum aukaverkana, þ.m.t. minnst þrjú hugsanlega oxýkódon-sértæk tilvik þar sem greint er frá miðlægum kæfisvefni sem greindist með svefnmælitæki og sýnir nánin tímatengsl og þar sem í tveimur tilvikum gengu áhrifin til baka þegar notkun lyfsins var hætt og í ljósi sennilegs verkunarháttar telur PRAC að orsakasamband milli oxýkódon og miðlægs kæfisvefns sé a.m.k. raunhæfur möguleiki. Ennfremur sýndi safngreining Correa et al. (2015) á heildina lítið háa tíðni miðlægs kæfisvefns (24%) hjá sjúklingum sem notuðu ópíóða í lengri tíma sem og samband skammta og verkunar við alvarleika miðlægs kæfisvefns samkvæmt sólarhringsskammti morfínjafngildis. Safngreining Filiatrault et al. (2016) staðfesti að notkun ópíóða var marktækt tengd meðalmikilli hækkun vísa miðlægs kæfisvefns. Einnig eru vísbendingar um að ópíóðar geti hugsanlega stuðlað að svefntengdum súrefnisskortum, en þessi tengsl eru ekki talin jafn augljós og miðlægur kæfisvefn vegna skorts á oxýkódon-sértækum tilvikum.

Þar sem ábending oxýkódon til inntöku og með stungulyfi (i.v./ s.c.) er meðferð við verulegum verkjum og notkun við verkjum sem ekki eru bráðir er heimilud innan evrópska efnahagsvæðisins, er mælt með ofangreindri breytingum á lyfjaupplýsingum fyrir öll lyfjaform lyfja sem innihalda oxýkódon eins og kemur fram í nágildandi PSUSA.

Niðurstaða PRAC er að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda oxýkódon (öll lyfjaform) í samræmi við þetta.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir oxýkódon telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda oxýkódon, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda oxýkódon og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

### **Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

#### Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Bæta skal við sterkari varnaðarorðum sem hér segir:

#### Ópíóíðafíkn (opioid use disorder (OUD)) (misnotkun og ávanabinding)

Þol og líkamleg og/andleg ávanabinding getur myndast við endurtekna gjöf ópíóíða eins og oxýkódons. Meðferðartengd fíkn eftir notkun ópíóíða í lækningaskyni er þekkt.

Endurtekin notkun [heiti lyfs] getur leitt til ópíóíðafíknar. Misnotkun eða vísvitandi röng notkun [heiti lyfs] getur valdið ofskömmtnun og/eða dauða. Hættan á því að þróa með sér ópíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talin áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak eða sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða og persónuleikaraskanir).

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til teikna um sækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun ópíóíða og geðlyfja (eins og benzódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni ópíóíðfíknar.

Eftirfarandi málsgrein skal fjarlægð (eða svipað orðalag) ef hún er til staðar: „Ef notkun er samkvæmt ábendingu hjá sjúklingum með langvinna verki er hættu á líkamlegri og andlegri ávanabindingu þó greinilega minnkuð“

Eftirfarandi málsgrein skal fjarlægð (eða svipað orðalag) ef hún er til staðar: „Engar upplýsingar liggja fyrir um raunverulega tíðni andlegrar ávanabindingar hjá sjúklingum með langvinna verki“

Eftirfarandi málsgrein skal fjarlægð (eða svipað orðalag) ef hún er til staðar: „Misnotkun oxýkódons er svipuð og þegar aðrir sterkir ópíóíða örvar eiga í hlut og hugsanlegt er að einstaklingar með dulda eða augljósa fíknivilla sækist eftir lyfinu og að misnota það. Hugsanleg hættu er á þróun andlegrar ávanabindingar (fíkn) við ópíóíða verkjalyfjum, m.a. oxýkódoni Fara á sérlega gætilega í að nota [heiti lyfs] hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja.“

- Kafli 4.4

Bæta skal við eftirfarandi varnaðarorðum:

#### Svefntengd öndunarröskun

Ópíóíðar geta valdið svefntengdri öndunarröskun, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni og svefntengdum súrefnisskort. Notkun ópíóíða eykur hættu á miðlægum kæfisvefni með skammtaháðum hætti. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum sem fá miðlægan kæfisvefn.

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir líffæraflokknum „Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti“ með tíðni ekki þekkt:

## Heilkenni miðlægs kæfisvefns

Athugið að heitið „heilkenni miðlægs kæfisvefn“ (MedDRA (lowest level term (LLT)) sem aukaverkun sem á að bæta við er valið fram yfir „heilkenni kæfisvefns“ (kjörheiti) þar sem heilkenni miðlægs kæfisvefn endurspeglar á nákvæmari hátt tilvikin sem greint var frá í öryggisgagnagrunni markaðsleyfishafans Mundipharma og á að koma fram undir líffæraflokknum „Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti“ því það er meginflokkurinn. Tillaga að tíðniflokkun heilkennis miðlægs kæfisvefns (tíðni ekki þekkt) er byggð á tíðni í tengslum við þessa aukaverkaun í nógildandi CCDS hjá markaðsleyfishafanum

## Fylgiseðill

Athugið: Miðað við lyfjaform (t.d. hylki eða stungulyf) á a nota „taka“ (hylki) eða „nota“ (stungulyf).

- Varðandi ópióíðafíkn:

- Kafli 2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftirfarandi málsgrein skal fjarlægð (eða svipað orðalag) ef hún er til staðar:

*„Ef notkun er samkvæmt ábendingu hjá sjúklingum með langvinna verki er hættu á líkamlegri og andlegri ávanabindingu þó lítil“*

Eftirfarandi breytingar eru ráлагаðar:

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en [heiti lyfs] er notað ef:

[...]

*~~þú ert með áfengissýki, ef þú ert með eða hefur verið með þekkta ópióíðafíkn;~~*

*~~**þú eða einhver annar í fjölskyldunni hefur einhvern tíma misnotað eða verið háður áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða fíkniefnum (haldin/n fíkn).**~~*

*~~þú reykir.~~*

*~~**þú hefur einhvern tíma verið með vandamál í sambandi við geðslag (þunglyndi, kvíða eða persónuleikaröskun) eða hefur verið í meðferð hjá geðlækni vegna annarra geðsjúkdóma.**~~*

[...]

***Endurtekin notkun [heiti lyfs] getur leitt til ávanabindingar og misnotkunar sem getur valdið lífshættulegri ofskömmun. Ef þú hefur áhyggjur af því að verða háð(ur) [heiti lyfs] er mikilvægt að þú ráðfærir þig við lækinn.***

- Varðandi kæfisvefn:

- Kafli 2. Áður en byrjað er að nota [lyf sem inniheldur oxýkódon]

Varnaðarorð og varúðarreglur

## Svefntengd öndunarröskun

***[Heiti lyfs] getur valdið svefntengdri öndunarröskun eins og kæfisvefni (hlé verður á öndun í svefni) og svefntengdum súrefnisskortum (minnkað magn súrefnis í blóði). Einkennin geta m.a. verið hlé á öndun í svefni, vaknað er að nóttu vegna mæði, erfíðleikar við að viðhalda svefni eða óhófleg dagsvifja. Ef þú eða einhver annar tekur eftir þessum einkennum á að hafa samband við lækinn. Læknirinn gæti hugsanlega minnkað skammtinn.***

- Kafli 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt:

## Kæfisvefn (hlé á öndun í svefni)

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Fundur CMDh í desember 2021
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	30. janúar 2022
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	31. mars 2022