

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:

Indberetningshyppigheden af misbrugsrelaterede tilfælde i EØS forbliver relativt høj. Yderligere RMM'er anses derfor nødvendige for at forbedre bevidstheden og erkendelsen om risikoen for opioidbrugsforstyrrelser (OUD).

Angående anbefalingerne til ordinerende læger (produktresumé pkt. 4.2 og 4.4) er der i lægepraksis konsensus om behovet for at etablere behandlingsmåls- og seponeringsplaner samt for at oplyse patienten om risikoen og tegn på OUD før og under behandlingen (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016). Regelmæssig revurdering under opioidbehandling er nødvendig i betragtning af mulige ændringer i B/R-balancen med tiden på patientniveau. For yderligere at skabe opmærksomhed blandt patienterne og plejerne er patientindlægssedlen blevet opdateret med tegn på OUD baseret på DSM-5-kriterierne for misbrugsrelaterede lidelser.

Desuden viste to store observationsstudier i USA (Edlund et al. 2014) og Storbritannien (Bedson et al. 2019), at en højere dosis og længere varighed af opioidbehandling var forbundet med en øget risiko for at udvikle OUD. Studieresultaterne anses for at være solide; efter justering er de rapporterede *odds-ratio* (OR'er) og *hazard-ratio* (HR'er) for risikoen for at udvikle OUD-hændelser tilstrækkelig høje med 95 % konfidensinterval (CI) langt over 1.

I lyset af tilgængelige data fra litteraturen, herunder 7 voksne litteraturtilfælde med en tæt midlertidig sammenhæng efter en overdosis med oxycodon og/eller en positiv *de-challenge* (Jones et al 2020; Middelbrooks et al 2016; Holyoak 2014; Koya et al 2014; Morales et al 2010; Ung et al 2021) med hensyn til signalet for toksisk leukoencefalopati, vurderer PRAC at en kausal sammenhæng mellem oxycodon og toksisk leukoencefalopati som et akut overdosis-symptom i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder oxycodon, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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/-tilladelserne 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/-tilladelserne 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 produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.2

~~Behovet for at fortsætte behandling skal vurderes ved regelmæssige intervaller.~~

Administration

...

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med {produktnavn} påbegyndes, skal der med patienten aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan til at afslutte behandlingen i henhold til retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen skal der ofte være kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere dosis om nødvendigt. Når en patient ikke længere har behov for behandling med oxycodon, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge symptomer på abstinenser. Ved mangel på tilstrækkelig smertekontrol, skal muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed

~~Oxycodon må ikke anvendes længere end nødvendigt. Hvis langvarig behandling er nødvendig på grund af typen og sværhedsgraden af sygdommen, er nøje og regelmæssig overvågning nødvendig for at fastlægge om og i hvilket omfang behandling skal fortsætte.~~

Seponering af behandlingen

~~Når en patient ikke længere har brug for behandling med oxycodon, anbefales det at reducere dosis gradvist for at forhindre abstinenssymptomer.~~

...

- Pkt. 4.4

~~Der skal være hyppig kontakt imellem lægen og patienten, så dosis kan justeres løbende. Det anbefales kraftigt, at lægen vurderer behandlingseffekten i henhold til retningslinjer for smertebehandling. Lægen og patienten kan blive enige om at seponere behandlingen, hvis de fastsatte mål er nået.~~

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). **En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD.** Misbrug eller forsætligt forkert brug af [produktnavn] kan resultere i overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig anamnese eller familieanamnese (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).

Før behandling med {produktnavn} påbegyndes og under behandlingen skal behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter vil have behov for overvågning for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger for tidligt). 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.

- Pkt. 4.8

Følgende information skal tilføjes under underafsnit c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lægemedelafhængighed

Gentagen brug af {produktnavn} kan føre til lægemiddelafhængighed selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængig af en patients individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.9

Tegn og symptomer på overdosis skal tilføjes som følger:

Toksisk leukoencefalopati er observeret med oxycodonoverdosis.

Indlægsseddel

- Afsnit 2. Det skal du vide, før du begynder at tage/bruge [produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Tolerance samt fysisk og psykisk afhængighed og misbrug

Dette lægemiddel indeholder oxycodon, hvilket er et opioidlægemiddel. Gentagen brug af opioidlægemidler kan føre til at lægemidlet bliver mindre effektivt (du bliver vant til det, kendt som tolerance). Gentagen brug af [produktnavn] kan også føre til fysisk og psykisk afhængighed samt misbrug og medføre indtagelse af en livstruende overdosis. Risikoen for disse bivirkninger kan øges med en højere dosis og længere anvendelsesvarighed. Hvis du er bekymret for, om du vil blive afhængig af [produktnavn], er det vigtigt at du rådfører dig med din læge.

Fysisk og psykisk afhængighed kan forårsage, at du føler, at du ikke længere har kontrol over, hvor meget lægemiddel du skal tage eller hvor ofte du skal tage det. Du kan føle, at du skal blive ved med at tage dit lægemiddel, selv når den ikke hjælper med at lindre dine smerter.

Risikoen for at blive afhængig varierer fra person til person. Du kan have større risiko for at blive afhængig af {produktnavn}, hvis:

- du eller nogen i din familie på noget tidspunkt har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("psykisk 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.

Hvis du bemærker nogen af følgende tegn, mens du tager {produktnavn}, kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig.

- **Du har brug for at tage lægemidlet længere end tilrådet af din læge**
- **Du skal tage mere end den anbefalede dosis**
- **Du bruger lægemidlet af andre årsager end den ordinerede, f.eks. "for at være rolig" eller "hjælpe dig med at sove"**
- **Du har lavet gentagne forsøg på at stoppe eller kontrollere brugen af lægemidlet uden at lykkes**
- **Når du stopper med at tage lægemidlet, har du det dårligt, og du har det bedre, når du tager lægemidlet igen ("abstinenser")**

Hvis du bemærker nogle af disse tegn, skal du tale med din læge for at drøfte det bedste behandlingsforløb for dig, herunder hvornår det er passende at stoppe og hvordan du stopper sikkert (se afsnit 3. Hvis du holder op med at tage {produktnavn}).

- Afsnit 3. Sådan skal du tage [produkt navn]
<Tag> <Brug> altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens <eller apotekspersonalets> anvisning. Er <De> <du> i tvivl, så spørg <lægen> <eller apotekspersonalet>.>

Inden du påbegynder behandlingen og regelmæssigt under behandlingen vil lægen drøfte med dig, hvad du kan forvente dig af at bruge {produkt navn}, hvornår og hvor længe du skal tage det, hvornår du skal kontakte lægen og hvornår du skal stoppe med at tage det (se også hvis du holder op med at tage {produkt navn}).

- Afsnit 3. Sådan skal du tage [produkt navn]
...
Hvis du har taget for meget [produkt navn], eller hvis nogen utilsigtet sluger dine kapsler
...
En overdosis kan medføre:
...
- En hjernelidelse (kendt som toksisk leukoencefalopati)
...

- **Indlægssedlen afsnit 5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn. **Opbevar lægemidlet et sikkert og aflåst sted, hvor andre personer ikke kan tilgå det. Det kan forårsage alvorlig skade og være dødeligt for personer, hvis det ikke er ordineret til dem.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde november 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	4. januar 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	23. februar 2023