

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for oxycodonhydrochlorid/paracetamol er de videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af tilgængelige oplysninger om lægemidler af samme terapeutiske klasse, herunder oxycodon, og baseret på en samlet stærk mekanistisk plausibilitet, der førte til opdateringer af produktinformationen for andre opioider, anser PRAC, at konklusionen for oxycodon også gælder for fastdosiskombinationen af oxycodonhydrochlorid/paracetamol. Produktinformationen skal ændres, så den omfatter en opdatering af pkt. 4.4 i produktresuméet ved at tilføje en advarsel om Lever og galdeveje, herunder Dysfunktion af Oddis sfinkter, og en opdatering af pkt. 4.8 i produktresuméet for at tilføje bivirkningen Dysfunktion af Oddis sfinkter med hyppigheden Ikke kendt. Indlægssedlen er blevet opdateret i henhold hertil.

I lyset af den videnskabelige konsensus i medicinsk praksis om behovet for at fastlægge behandlingsmål og seponeringsplan samt for at uddanne patienten om risikoen og tegnene på opioidbrugsforstyrrelse (OUD) før og under behandlingen (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016) er der behov for regelmæssig revurdering under opioidbehandlingen med hensyn til potentielle ændringer i benefit/risk-forholdet over tid på patientniveau. For yderligere at skabe opmærksomhed blandt patienter og plejere er indlægssedlen blevet opdateret med OUD-tegn baseret på DSM-5 kriterier for stofmisbrugsforstyrrelser.

Desuden viste to store observationsstudier fra USA (Edlund et al. 2014) og Storbritannien (Bedson et al. 2019), at en højere dosis og længere varighed af opioidbehandlingen var forbundet med en øget risiko for at udvikle OUD. PRAC vurderer, at denne evidens for opioider generelt også har relevans for fastdosiskombinationen oxycodonhydrochlorid/paracetamol.

Med hensyn til toksisk leukoencefalopati vurderer PRAC at i lyset af tilgængelige data fra litteraturen, herunder 7 tilfælde hos voksne i litteraturen med et tæt tidsmæssigt forhold efter en overdosering 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), at konklusionen om årsagssammenhæng mellem oxycodon og toksisk leukoencefalopati som et akut overdoseringssymptom også har relevans for fastdosiskombinationen oxycodonhydrochlorid/paracetamol.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for oxycodonhydrochlorid/paracetamol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende oxycodonhydrochlorid/paracetamol forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.2

Dosering og administration

...

Behandlingsmål og seponering

Inden behandling med {produktnavn} påbegyndes, skal der sammen med patienten aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, og en plan for at stoppe behandlingen, i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at evaluere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere doseringerne, hvis det er nødvendigt. Når en patient ikke længere har behov for behandling med oxycodon, kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

~~Hvis det er nødvendigt med langvarig eller gentagen behandling, skal en pause overvejes, og patienterne skal overvåges nøje og regelmæssigt.~~

~~I alle tilfælde bør pludselig behandlingsseponering undgås. Det kan være tilrådeligt gradvist at nedtrappe dosis (se pkt. 4.4).~~

...

- Pkt. 4.4

Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Tolerance og fysisk og/eller psykologisk afhængighed kan udvikles ved gentagen administration af opioider, såsom oxycodon. Iatrogen afhængighed efter terapeutisk anvendelse vides at opstå.

Gentagen brug af [produktnavn] kan medføre opioidbrugsforstyrrelse (OUD). **En højere dosis og længere varighed af opioidbehandlingen kan øge risikoen for at udvikle OUD.** Forkert brug eller forsætligt misbrug af [produktnavn] kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle OUD øges hos patienter med en personlig anamnese eller en familieanamnese (forældre eller søskende) af stofmisbrugsforstyrrelser (herunder alkoholmisbrugsforstyrrelse), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. større depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

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

Patienterne skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om nye recepter). Dette omfatter gennemgangen af samtidige opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultation med en specialist i vanedannelse overvejes.

.....

- Pkt. 4.4

[...]

Lever og galdeveje

Oxycodon kan forårsage dysfunktion og spasmer i Oddis sfinkter, hvilket øger intrabiliært tryk og risikoen for galdevejssymptomer og pankreatitis. Derfor skal oxycodon administreres med forsigtighed hos patienter med pankreatitis og galdevejssygdomme.

[...]

- Pkt. 4.8

Følgende oplysninger bør tilføjes i underpkt. c). Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Stofafhængighed

Gentagen brug af {produktnavn} kan føre til stofafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for stofafhængighed kan variere afhængigt af patientens individuelle risikofaktorer, dosering og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.8

Den/de følgende bivirkning(er) skal tilføjes under **systemorganklassen Lever og galdeveje** med en hyppighed på **Ikke kendt**:

Dysfunktion i Oddis sfinkter

- Pkt. 4.9

Tegn og symptomer på overdosering skal tilføjes på følgende måde:

Der er blevet observeret toksisk leukoencefalopati ved oxycodon-overdosering.

Indlægsseddel

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

Advarsler og forsigtighedsregler

Tolerance, afhængighed og vanedannelse

Dette lægemiddel indeholder oxycodon, som er et opioidt lægemiddel. Gentagen brug af opioide smertelindrende lægemidler kan føre til, at lægemidlet bliver mindre effektivt (du bliver vænnet til det, kendt som tolerance). Gentagen brug af [produktnavn] kan også føre til afhængighed, misbrug og **vanedannelse**, hvilket kan føre til en livstruende overdosering. **Risikoen for disse bivirkninger kan stige i takt med en højere dosis og længere behandlingsvarighed.** Hvis du er bekymret for at du kan blive afhængig af [produktnavn], er det vigtigt, at du kontakter lægen.

Afhængighed eller vanedannelse kan få dig til at føle, at du ikke længere har kontrol over, hvor meget af lægemidlet du skal tage, eller hvor ofte du skal tage det. Du kan føle, at du skal fortsætte med at tage dit lægemiddel, selv når det ikke hjælper med at lindre dine smerter.

Risikoen for at blive afhængig af, eller det bliver vanedannende, varierer fra person til person. Du kan have større risiko for at blive afhængig af {produkt navn} eller at det bliver vanedannende, hvis:

- Du eller andre i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller stoffer ("vanedannelse").
- Du er ryger.
- Du nogensinde har haft problemer med dit humør (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske lidelser.

Hvis du bemærker et eller flere af følgende tegn, mens du tager {produkt navn}, kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig eller du har udviklet en vanedannelse.

- Du har behov for at tage lægemidlet i længere tid end anbefalet af din læge

- Du har behov for at tage mere end den anbefalede dosis

- Du bruger lægemidlet af andre årsager end ordineret, f.eks. 'for at bevare roen' eller til at 'hjælpe dig med at sove'

- Du har gjort gentagne, mislykkede forsøg på at stoppe eller kontrollere brugen af lægemidlet

- Du føler dig utilpas, når du holder op med at tage lægemidlet, og du får det bedre, når du igen tager lægemidlet ('abstinenser')

Hvis du bemærker nogen af disse tegn, skal du kontakte din læge for at diskutere den bedste behandlingsvej for dig, herunder hvornår det er hensigtsmæssigt at stoppe, og hvordan du stopper på en sikker måde (se punkt 3, Hvis du holder op med at tage {produkt navn}).

- Punkt 2

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager <produkt>, hvis du:

• har betændelse i bugspytkirtlen (som kan forårsage alvorlige smerter i maven og ryggen), problemer med galdeblæren eller galdegangen,

• har koliksmarter i maven eller mavebesvær,

[...]

Kontakt din læge, hvis du oplever alvorlige øvre mavesmerter, der muligvis stråler ud til ryggen, kvalme, opkastning eller feber, da de kan være symptomer forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) og galdevejene.

[...]

- Punkt 3. Sådan skal du tage [produkt navn]

<Tag> <Brug> altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller <apotekspersonalets> anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller <apotekspersonalet>.

Før behandlingen påbegyndes og regelmæssigt under behandlingen vil din læge drøfte med dig, hvad du kan forvente af at bruge {produktnavn}, hvornår og hvor længe du skal tage det, hvornår du skal kontakte din læge, og hvornår du skal stoppe med det (se også Hvis du holder op med at tage {produktnavn}).

- Punkt 3. Sådan skal du tage [produktnavn]

...

Hvis du har taget for meget [produktnavn] eller hvis andre ved hændeligt uheld sluger dine kapsler

...

En overdosering kan føre til:

...

- En hjernesygdom (kendt som toksisk leukoencefalopati)

- Punkt 4

Den/de følgende bivirkning(er) skal tilføjes med en hyppighed på **Ikke kendt:**

Et problem, der påvirker en lukkemuskel i tarmen, hvilket kan medføre svære øvre mavesmerter (dysfunktion af Oddis sfinkter)

- Punkt 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn. **Opbevar lægemidlet i et sikkert opbevaringsrum, hvor andre personer ikke kan få adgang til det. Det kan forårsage alvorlig skade og være dødeligt for mennesker, hvis det ikke er blevet ordineret til dem.**

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i februar
Oversættelser af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	07. april 2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	06. juni 2024