

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for oksykodon er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Rapporteringsfrekvensen for misbruksrelaterte tilfeller i EEA forblir relativt høy. Det vurderes at ytterligere RMM-er er nødvendig for å øke bevisstheten om og anerkjennelsen av risikoen for opioiddominert ruslidelse (ODR).

Vedrørende anbefalinger til forskriverne (preparatomtalens pkt. 4.2, 4.4) er det i klinikken enighet om behovet for å fastsette behandlingsmål og seponeringsplan samt å gi pasienten opplæring om risikoen og tegnene på ODR før og under behandling (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016). Regelmessig vurdering under opioiddbehandling er nødvendig tatt i betraktning potensielle endringer i nytte-/risikobalansen over tid på pasientnivå. For å skape ytterligere bevissthet blant pasienter og behandlere har pakningsvedlegget blitt oppdatert med tegn på ODR basert på DSM-5-kriterier for sykdom ved rusmisbruk.

I tillegg viste to store observasjonsstudier fra USA (Edlund et al. 2014) og Storbritannia (Bedson et al. 2019) at høyere dose og lengre varighet av opioiddbehandling var forbundet med en økt risiko for å utvikle ODR. Funnene i studien vurderes som robuste; etter justering er de rapporterte odds ratioene (OR) og hasard ratioene (HR) for risikoen for å utvikle ODR tilstrekkelig høy, med 95 % konfidensintervall (KI) langt høyere enn 1.

Vedrørende signalet på toksisk leukoencefalopati, i lys av tilgjengelige data fra litteratur, inkludert 7 tilfeller hos voksne i litteraturen med et nært forhold i tid etter en overdose med oksykodon 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), anser PRAC at et årsaksforhold mellom oksykodon og toksisk leukoencefalopati som et akutt overdosesymptom i det minste er rimelig sannsynlig. PRAC konkluderte at produktinformasjonen til legemidler som inneholder oksykodon, skal endres i samsvar med dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for oksykodon mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder oksykodon er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder oksykodon er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet)**

## Preparatomtale

- Pkt. 4.2

~~Behovet for fortsatt behandling skal vurderes regelmessig.~~

### Administrasjonsmåte

...

### Behandlingsmål og seponering

**Før oppstart av behandling med {produktnavn}, skal legen og pasienten bli enige om en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, samt en plan for å avslutte behandlingen, i samsvar med retningslinjene for smertebehandling. Under behandling skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å vurdere behovet for videre behandling, vurdere seponering og å justere dosen om nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med oksykodon, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. I fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).**

### Behandlingsvarighet:

Oksykodon skal ikke brukes lengre enn nødvendig. Hvis langvarig behandling er nødvendig på grunn av sykdommens type og alvorlighet, kreves tett og regelmessig overvåking for å fastslå om og i hvilken grad behandlingen skal fortsettes.

### Seponering av behandling

~~Når pasienten ikke lenger har behov for behandling med oksykodon, anbefales det at dosen nedtrappes gradvis for å unngå abstinenssymptomer.~~

...

- Pkt. 4.4

~~Det må være hyppig kontakt mellom lege og pasient slik at dosejusteringer kan gjøres. Det anbefales på det sterkeste at legen definerer behandlingsresultater i samsvar med retningslinjene for smertebehandling. Legen og pasienten kan deretter bli enige om å seponere behandlingen hvis disse målene ikke nås.~~

### Problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse og fysisk og/eller psykologisk avhengighet kan bli utviklet ved gjentatt administrering av opioider, f.eks. oksykodon. ~~Det er kjent at det forekommer iatrogen påført feilbruk etter bruk av opioider i behandling.~~

Gjentatt bruk av [produktnavn] kan føre til problematisk opioidbruk. **En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk.** Misbruk eller villet misbruk av [produktnavn] kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er økt for pasienter med problematisk opioidbruk personlig eller i familien (foreldre eller søsken) (inkludert problematisk alkoholbruk), hos personer som røyker, eller hos pasienter med tidligere psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

**Før oppstart av behandling med {produktnavn} og under behandlingen skal man bli enig med pasienten om behandlingsmål og en seponeringsplan (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal pasienten også få informasjon om risikoene og tegnene på problematisk opioidbruk. Dersom disse tegnene oppstår skal pasientene rådes til å kontakte legen.**

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette omfatter gjennomgang ved samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som

benzodiazepiner) Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på problematisk opioidbruk.

- Pkt. 4.8

Følgende informasjon skal legges til under avsnitt c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Legemiddelavhengighet

**Gjentatt bruk av [produktnavn] kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og opioidbehandlingens varighet (se pkt. 4.4).**

- Pkt. 4.9

Tegnene og symptomene på overdose skal legges til som følger:

**Toksisk leukoencefalopati har vært observert ved overdose av oksykodon.**

### **Pakningsvedlegg**

- Avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker [produktnavn]

*Advarsler og forsiktighetsregler*

### **Toleranse og avhengighet**

**Dette legemidlet inneholder oksykodon som er et opioidlegemiddel. Gjentatt bruk av opioide smertestillende midler kan føre til at legemidlet blir mindre effektivt (du blir vant til det, kalt toleranse).** Gjentatt bruk av [produktnavn] kan også føre til **avhengighet** og misbruk, noe som kan føre til en livstruende overdose. **Risikoen for disse bivirkningene kan øke med en høyere dose og bruk over lengre tid. Hvis du er bekymret over at du kan bli avhengig av [produktnavn], er det viktig at du snakker med legen din.**

**Avhengighet kan gjøre at du føler du ikke lenger har kontroll over hvor mye legemiddel du må bruke eller hvor ofte du må bruke det. Du kan føle at du må fortsette å bruke legemidlet, selv om det ikke hjelper med å lindre smertene.**

**Risikoen for å bli avhengig varierer fra person til person. Du kan ha en større risiko for å bli avhengig av {produktnavn} dersom:**

- du eller noen i familien har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller illegale rusmidler (“avhengighet”)
- du røyker
- du noen gang har hatt stemningsrelaterte plager (depresjon, angst eller en personlighetsforstyrrelse) eller er behandlet av psykiater for andre psykiske lidelser.

**Hvis du merker noen av følgende tegn mens du tar {produktnavn}, kan det være et tegn på at du har blitt avhengig.**

**– Du må ta legemidlet lenger enn legen har rådet deg til**

**– Du må ta mer enn den anbefalte dosen**

**– Du bruker legemidlet av andre grunner enn det som er forskrevet, for eksempel for å «holde deg rolig» eller «hjelp deg med å få sove»**

**– Du har flere ganger, uten å lykkes, prøvd å slutte med eller få kontroll over bruken av legemidlet**

**– Når du slutter å ta legemidlet, føler du deg uvel, og du føler deg bedre når du tar legemidlet igjen («abstinenseffekter»)**

**Dersom du merker noen av disse tegnene, skal du snakke med legen om den beste behandlingsveien for deg, inkludert når det passer å slutte og hvordan du skal slutte på en trygg måte (se avsnitt 3, Dersom du avbryter behandling med {produktnavn?}).**

- Avsnitt 3. Hvordan du bruker [produktnavn]  
<Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen < eller apoteket> har fortalt deg. Kontakt <lege> <eller> <apotek> hvis du er usikker.>

**Før du starter og regelmessig under behandlingen vil legen snakke med deg om hva du kan forvente fra bruken av {produktnavn}, når og hvor lenge du trenger å ta det, når du skal kontakte legen og når du må slutte med det (se også Dersom du avbryter behandling med {produktnavn?}).**

- Avsnitt 3. Hvordan du bruker [produktnavn]  
...  
Dersom du tar for mye av [produktnavn] eller hvis noen ved et uhell svelger kapslene dine  
...  
En overdose kan føre til:  
...  
**– En hjernesykdom (kjent som toksisk leukoencefalopati)**  
...

- **Pakningsvedlegg avsnitt 5, Hvordan du oppbevarer [produktnavn]**

Oppbevares utilgjengelig for barn. **Oppbevar dette legemidlet på et låst og trygt oppbevaringssted, der andre ikke kan få tilgang til det. Det kan forårsake alvorlig skade og være dødelig for mennesker, når det ikke er foreskrevet for dem.**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	November 2022 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	04/01/2023
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	24/02/2023