

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för oxikodon dras följande vetenskapliga slutsatser:

Den rapporterade frekvensen av fall relaterade till missbruk inom EES är fortfarande relativt hög. Ytterligare riskminimerande åtgärder anses behövas för att öka medvetenheten och insikten om risken för opioidbrukssyndrom.

Beträffande rekommendationerna till förskrivare (produktresumén, avsnitt 4.2, 4.4) råder inom medicinsk praktik konsensus om behovet av att etablera behandlingsmål och en utsättningsplan samt information till patienten om risken för och tecknen på opioidbrukssyndrom före och under behandling (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016). Med tanke på potentiella förändringar i nytta-riskförhållandet över tid på patientnivå krävs regelbundna nya bedömningar under opioidbehandling. För att ytterligare skapa medvetenhet bland patienter och vårdare har bipacksedeln uppdaterats med tecken på opioidbrukssyndrom baserat på DSM-5-kriterier för substansbrukssyndrom.

Två stora observationsstudier från USA (Edlund et al. 2014) och Storbritannien (Bedson et al. 2019) visar också att en högre dos och mer långvarig opioidbehandling var associerade med en ökad risk för att utveckla opioidbrukssyndrom. Fynden i studierna anses vara robusta. Efter justering är de rapporterade oddskvoterna och riskkvoterna för risken att utveckla opioidbrukssyndrom tillräckligt höga med ett 95 % konfidensintervall (KI) betydligt högre än 1.

Beträffande signalen toxisk leukoencefalopati anser PRAC mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen, som inkluderar 7 fall hos vuxna med ett tidsmässigt nära samband med överdosering av oxikodon och/eller positiv dechallenge (Jones et al 2020, Middelbrooks et al 2016, Holyoak 2014, Koya et al 2014, Morales et al 2010, Ung et al 2021), att ett orsakssamband mellan oxikodon och toxisk leukoencefalopati som ett akut symtom på överdosering är en åtminstone rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller oxikodon ska ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för oxikodon anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller oxikodon är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller oxikodon för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

Behovet av fortsatt behandling ska bedömas med regelbundna intervall.

Administreringsätt

...

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med {produktnamn} påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid:

Oxikodon ska inte användas längre än nödvändigt. Om långvarig behandling är nödvändig på grund av sjukdomens art och svårighetsgrad, krävs noggrann och regelbunden övervakning för att avgöra om och i vilken mån behandlingen ska fortsättas.

Utsättning av behandlingen:

När en patient inte längre behöver behandling med oxikodon, kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förebygga utsättningssymtom.

...

- Avsnitt 4.4

Läkare och patient måste ha tät kontakt så att doseringen kan justeras. Det rekommenderas starkt att läkaren definierar behandlingsresultat i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Läkare och patient kan sedan komma överens om att sätta ut behandlingen om dessa mål inte uppnås.

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som oxikodon. Det är känt att iatrogen missbruk efter terapeutisk opioidanvändning förekommer.

Upprepad användning av {produktnamn} kan leda till opioidbrukssyndrom. **En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom.** Missbruk eller avsiktlig felanvändning av {produktnamn} kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med anamnes, eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon), på substansbrukssyndrom (inklusive alkoholbrukssyndrom) hos nuvarande tobaksanvändare samt hos patienter med anamnes på andra psykiska störningar (till exempel egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med {produktnamn} påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådask att kontakta läkare.

Patienterna kräver monitorering för tecken på beroendebeteende (till exempel alltför tidiga förfrågningar om påfyllning). Detta inkluderar översyn av samtidiga opioider och psykoaktiva

substanser (som bensodiazepiner). Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.

- Avsnitt 4.8

Följande information ska läggas till under avsnitt c, Beskrivning av valda biverkningar:

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av {produktnamn} kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

- Avsnitt 4.9

Tecken och symtom på överdosering ska läggas till enligt följande:

Toxisk leukoencefalopati har observerats vid överdosering av oxikodon.

Bipacksedel

- Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar/använder [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller oxikodon som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av smärtlindrande opioidläkemedel kan leda till att dess effekt minskar (du blir tillvand, något som kallas tolerans). Upprepad användning av {produktnamn} kan också leda till beroende och **missbruk**, vilket kan leda till livshotande överdosering. **Risken för dessa biverkningar kan öka vid högre dos och mer långvarig användning.** Om du är orolig för att bli beroende av {produktnamn} är det viktigt att du talar med läkare.

Beroende eller missbruk kan innebära att du känner att du inte längre har kontroll över hur mycket läkemedel du behöver ta och hur ofta du behöver ta det. Du kan känna att du behöver fortsätta att ta läkemedlet även om det inte hjälper till att lindra din smärta.

Risken för beroende eller missbruk varierar från person till person. Du kan löpa större risk för beroende eller missbruk av {produktnamn} om:

- du eller någon i din familj någonsin har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger ("missbruk")
- du är rökare
- du någonsin har haft problem med humöret (depression, ångest eller personlighetsstörning) eller har behandlats av psykiater för andra psykiska störningar.

Om du märker något av följande tecken medan du tar {produktnamn} kan det vara ett tecken på att du har blivit beroende.

- **Du behöver ta läkemedlet under en längre tid än vad läkaren har ordinerat.**
- **Du behöver ta mer än den rekommenderade dosen.**
- **Du använder läkemedlet av andra skäl än de läkaren ordinerat, till exempel för att "känna dig lugn" eller för att "få hjälp att sova".**
- **Du har gjort upprepade, misslyckade försök att sluta eller få kontroll över läkemedelsanvändningen.**
- **När du slutar att ta läkemedlet kan du känna dig sjuk och mår bättre när du tar läkemedlet igen ("utsättningssymtom").**

Om du märker några av dessa tecken ska du tala med läkare för att diskutera den bästa behandlingsvägen för dig, samt när det är lämpligt att sluta och hur du ska sluta på ett säkert sätt (se avsnitt 3, Om du slutar att ta {produktnamn}).

- Avsnitt 3. Hur du tar [produktnamn]
<Ta> <Använd> alltid detta läkemedel enligt läkarens <eller apotekspersonalens> anvisningar.
Rådfråga läkare <eller apotekspersonal> om du är osäker.>

Innan du påbörjar behandlingen och regelbundet under behandlingen kommer läkaren att diskutera med dig vad du kan förvänta dig av användningen av {produktnamn}, när och hur länge du behöver ta det, när du ska kontakta läkare och när du behöver sluta med behandlingen (se även Om du slutar att ta {produktnamn}).

- Avsnitt 3. Hur du tar [produktnamn]
...
Om du har tagit för stor mängd av {produktnamn} eller om någon av misstag sväljer dina kapslar
...
Överdoserering kan leda till:

...
– En hjärnsjukdom (kallad toxisk leukoencefalopati)

...

- Avsnitt 5. Hur [produktnamn] ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn. **Förvara detta läkemedel i ett låst och säkert förvaringsutrymme, där andra personer inte kan komma åt det. Det kan orsaka allvarlig skada och vara dödligt för personer som inte har förskrivits läkemedlet.**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	November 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	4 januari 2023
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	23 februari 2023