

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Oxycodon wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die Melderate von missbrauchsbezogenen Fällen innerhalb des EWR ist nach wie vor relativ hoch. Weitere risikominimierende Maßnahmen (RMMs) werden als erforderlich erachtet, um das Bewusstsein für und das Wissen um das Risiko einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, OUD) zu verbessern.

In Bezug auf Empfehlungen für die verschreibenden Ärzte (Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation) herrscht in der ärztlichen Praxis Konsens über die Notwendigkeit der Festlegung von Behandlungszielen und Plänen für die Beendigung der Behandlung sowie der Aufklärung des Patienten über die Risiken und Anzeichen einer OUD vor und während der Behandlung (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016). Eine regelmäßige Neubewertung während der Opioidbehandlung ist erforderlich, bei der mögliche Änderungen des Nutzen/Risiko-Verhältnisses auf Patientenseite im Laufe der Behandlung geprüft werden. Um das Bewusstsein bei Patienten und deren Betreuungspersonen weiter zu schärfen, wurde die Packungsbeilage mit den OUD-Anzeichen, basierend auf den DSM-5-Kriterien für Substanzgebrauchsstörungen, aktualisiert.

Darüber hinaus haben zwei große Beobachtungsstudien aus den USA (Edlund et al. 2014) und dem Vereinigten Königreich (Bedson et al. 2019) gezeigt, dass eine höhere Dosis und längere Behandlungsdauer mit Opioiden mit einem erhöhten Risiko verbunden waren, eine OUD zu entwickeln. Die Ergebnisse der Studie werden als solide erachtet; nach Bereinigung sind die berichteten Odds Ratios (ORs) und Hazard Ratios (HRs) für das Risiko, eine OUD zu entwickeln, ausreichend hoch, mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) deutlich über 1.

Hinsichtlich des Signals einer toxischen Leukenzephalopathie ist der PRAC angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur, darunter 7 Literaturfälle bei Erwachsenen mit einem engen zeitlichen Zusammenhang zu einer Überdosis Oxycodon und/oder einer positiven Dechallenge (Jones et al 2020; Middelbrooks et al 2016; Holyoak 2014; Koya et al 2014; Morales et al 2010; Ung et al 2021), der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Oxycodon und toxischer Leukenzephalopathie als Symptom einer akuten Überdosierung zumindest eine realistische Möglichkeit darstellt. Der PRAC hat die Schlussfolgerung gezogen, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Oxycodon enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Oxycodon der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Oxycodon enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Oxycodon enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

~~Die Notwendigkeit der fortgesetzten Behandlung sollte in regelmäßigen Zeitabständen beurteilt werden.~~

Art der Anwendung

...

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit {Name des Arzneimittels} sollte eine Behandlungsstrategie, wie z.B. die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Toleranz und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer:

~~Oxycodon sollte nicht länger als notwendig angewendet werden. Falls in Abhängigkeit von Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, ist durch sorgfältige und regelmäßige Beobachtung sicherzustellen, ob und in welchem Ausmaß eine Weiterbehandlung notwendig ist.~~

Beendigung der Behandlung:

~~Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugserscheinungen zu vermeiden.~~

...

- Abschnitt 4.4

~~Häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient ist erforderlich, um Dosisanpassungen vornehmen zu können. Es wird dringend empfohlen, dass der Arzt das Behandlungsziel in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement festlegt. Arzt und Patient können dann einvernehmlich die Behandlung beenden, wenn diese Ziele nicht erreicht werden.~~

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

~~Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oxycodon können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Bekanntermaßen kann nach der therapeutischen Anwendung von Opioiden eine iatrogene Abhängigkeit auftreten.~~

Die wiederholte Anwendung von [Name des Arzneimittels] kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, OUD) führen. **Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln.** Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von [Name des Arzneimittels] kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Störungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit {Name des Arzneimittels} und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient auch über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folge Rezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte eine Konsultation mit einem Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

- Abschnitt 4.8
Folgende Informationen sollten nach Unterabschnitt c eingefügt werden. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von {Name des Arzneimittels} kann, selbst in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

- Abschnitt 4.9
Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sollten wie folgt hinzugefügt werden:

Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Toleranz, Abhängigkeit und Sucht

Dieses Arzneimittel enthält Oxycodon und ist ein Opioid-Arzneimittel. Die wiederholte Anwendung von Opioid-Schmerzmitteln kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam wird (Sie gewöhnen sich daran, was als Toleranz bezeichnet wird). Die wiederholte Anwendung von [Name des Arzneimittels] kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und **Sucht** führen, was eine lebensbedrohende Überdosierung verursachen kann. **Die Risiken für diese Nebenwirkungen können mit einer höheren Dosis und einer längeren Anwendungsdauer steigen.** Wenn Sie Bedenken haben, dass Sie von [Name des Arzneimittels] abhängig werden könnten, wenden Sie sich bitte unbedingt an Ihren Arzt.

Bei einer Abhängigkeit oder Sucht haben Sie möglicherweise das Gefühl, dass Sie nicht mehr kontrollieren können, wie viel Arzneimittel Sie <einnehmen> <anwenden> müssen oder wie oft Sie es <einnehmen> <anwenden> müssen. Sie haben vielleicht das Gefühl, dass Sie Ihr Arzneimittel weiterhin <einnehmen> <anwenden> müssen, auch wenn es Ihre Schmerzen nicht mehr lindert.

Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Sie haben eventuell ein größeres Risiko, von [Name des Arzneimittels] abhängig oder süchtig zu werden, wenn:

- Sie oder ein Familienmitglied jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale

Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).

- Sie rauchen.

- Sie jemals psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder eine Persönlichkeitsstörung) oder wegen einer anderen psychischen Erkrankung von einem Psychiater behandelt wurden.

Wenn Sie während der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind.

– Sie müssen das Arzneimittel länger <einnehmen> <anwenden> als von Ihrem Arzt empfohlen

– Sie müssen mehr als die empfohlene Dosis <einnehmen> <anwenden>

– Sie <nehmen> <wenden> das Arzneimittel aus anderen Gründen <ein> <an>, als den Gründen wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B. „um sich zu beruhigen“ oder „um einschlafen zu können“

– Sie haben mehrere erfolglose Versuche unternommen, das Arzneimittel abzusetzen oder die Anwendung des Arzneimittels zu kontrollieren

– Wenn Sie das Arzneimittel nicht <einnehmen> <anwenden>, fühlen Sie sich unwohl, und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder <einnehmen> <anwenden>

(„Entzugserscheinungen“)

Wenn Sie eines oder mehrere dieser Anzeichen bei sich bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, um den für Sie besten Behandlungsweg zu besprechen, u. a. auch, wann es am besten ist, das Arzneimittel abzusetzen und wie es sicher abgesetzt werden kann (Siehe Abschnitt 3, Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] abbrechen).

- Abschnitt 3. Wie ist [Name des Arzneimittels] <einzunehmen> <anzuwenden>? <Nehmen> <Wenden> Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt <oder Apotheker> <ein> <an>. Fragen Sie bei Ihrem <Arzt> <oder> <Apotheker> nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung mit Ihnen besprechen, was Sie von der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] erwarten können, wann und wie lange Sie es <einnehmen> <anwenden> müssen, wann Sie Ihren Arzt kontaktieren sollten und wann Sie das Arzneimittel absetzen müssen (siehe auch Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] abbrechen).

- Abschnitt 3. Wie ist [Name des Arzneimittels] <einzunehmen> <anzuwenden>?

...

Wenn Sie eine größere Menge von [Name des Arzneimittels] <eingenommen> <angewendet> haben als Sie sollten oder wenn jemand versehentlich <Ihr Arzneimittel> <Ihre Darreichungsform, z.B. Kapseln, Tabletten usw.> <eingenommen> <geschluckt> <angewendet> hat

...

Eine Überdosis kann zu Folgendem führen:

...

– Einer Funktionsstörung des Gehirns (unter dem Namen toxische Leukenzephalopathie bekannt)

...

- Packungsbeilage Abschnitt 5. Wie ist [Name des Arzneimittels] aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Verwahren Sie dieses Arzneimittel an einem abgeschlossenen sicheren Ort, zu dem andere Personen keinen Zugang haben. Es kann Personen, denen es nicht verschrieben wurde, schweren Schaden zufügen oder zum Tode führen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	4. Januar 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	23. Februar 2023