

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:

Aufgrund einer Trendanalyse, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Originalarzneimittels (Brand-Leader-MAH) im EWR (+ Vereinigtes Königreich) zwischen 2011 und 2020 durchgeführt wurde und in der ein zweifacher Anstieg der gemeldeten Oxycodon-Fälle im Zusammenhang mit der standardisierten MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA Query, SMQ) „Drogenmissbrauch, Abhängigkeit und Entzug“ in den letzten 5 Jahren (2016–2020) im Vergleich zu den vorangegangenen 5 Jahren (2011–2015) unter Berücksichtigung der Exposition gezeigt wurde, ist der PRAC der Ansicht, dass die Aufnahme eines verstärkten Hinweises bezüglich des Risikos für Opioidgebrauchsstörungen in die Produktinformation aller Oxycodonhydrochlorid-haltigen Arzneimittel gerechtfertigt ist.

Angesichts der verfügbaren Daten über das Risiko einer zentralen Schlafapnoe (ZSA) aus der Literatur und aus Spontanmeldungen, einschließlich mindestens drei möglicher Oxycodon-spezifischer Fälle, bei denen eine durch Polysomnographie diagnostizierte zentrale Schlafapnoe gemeldet wurde, die einen engen zeitlichen Zusammenhang zeigten und von denen zwei eine positive De-Challenge aufwiesen, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Oxycodon und zentraler Schlafapnoe zumindest eine realistische Möglichkeit darstellt. Darüber hinaus zeigte eine Metaanalyse von Correa et al. (2015) eine hohe Gesamtprävalenz von ZSA (24 %) bei Patienten, die langfristig Opiode anwendeten, sowie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bezüglich des Schweregrads der ZSA in Abhängigkeit von der täglichen Morphinäquivalenzdosis. In einer Metaanalyse von Filiatrault et al. (2016) wurde bestätigt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung von Opioiden und einem mittleren Anstieg der Indizes für zentrale Schlafapnoe besteht. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass Opiode möglicherweise zu einer schlafbedingten Hypoxämie beitragen, jedoch gilt dieser Zusammenhang mangels Oxycodon-spezifischer Fälle im Vergleich zur zentralen Schlafapnoe als weniger erwiesen.

Da die oralen und parenteralen (i.v./s.c.) Formulierungen von Oxycodon gleichermaßen für die Behandlung von starken Schmerzen angezeigt sind und eine nicht akute Anwendung zulässig ist, werden die vorstehenden Aktualisierungen der Produktinformationen für alle Formulierungen der Oxycodon-haltigen Arzneimittel empfohlen, die im aktuellen PSUSA enthalten sind.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Oxycodon-haltigen Arzneimitteln (alle Formulierungen) entsprechend geändert werden sollten.

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 4.4

Es sollte der folgende verstärkte Warnhinweis hinzugefügt werden:

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oxycodon können sich eine Toleranz und/oder eine psychische Abhängigkeit entwickeln. Nach therapeutischer Anwendung von Opioiden kann eine iatrogene Abhängigkeit auftreten.

Die wiederholte Anwendung von [Name des Arzneimittels] kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von [Name des Arzneimittels] kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese. Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Satz (oder ähnlichen Wortlaut) entfernen, falls vorhanden: „Bei bestimmungsgemäßer Anwendung bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist das Risiko für die Entwicklung einer körperlichen oder psychischen Abhängigkeit jedoch erheblich geringer“

Satz (oder ähnlichen Wortlaut) entfernen, falls vorhanden: „Es liegen keine Daten zur tatsächlichen Inzidenz von psychischer Abhängigkeit bei Patienten mit chronischen Schmerzen vor“

Satz (oder ähnlichen Wortlaut) entfernen, falls vorhanden: „Oxycodon hat ein ähnliches Missbrauchsprofil wie andere starke Opioid-Agonisten und kann von Personen mit latenten oder manifesten Suchterkrankungen verlangt und missbraucht werden. Es besteht das Potenzial für die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit (Sucht) von Opioid-Analgetika, einschließlich Oxycodon. [Name des Arzneimittels] ist bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte mit besonderer Vorsicht anzuwenden.“

- Abschnitt 4.4

Es sollte der folgende Warnhinweis hinzugefügt werden:

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Es gilt zu beachten, dass der Begriff „Zentrales Schlafapnoe-Syndrom“ (MedDRA-LLT) als hinzuzufügende unerwünschte Arzneimittelwirkung dem Begriff „Schlafapnoe-Syndrom“ (PT) vorzuziehen ist, da „Zentrales Schlafapnoe-Syndrom“ die Fallbeschreibungen, die in der Sicherheitsdatenbank des Brand-Leader-MAH, Mundipharma, identifiziert wurden, genauer beschreibt. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ hinzugefügt werden, da dies die primäre Systemorganklasse ist. Die für zentrale Schlafapnoe vorgeschlagene Häufigkeitskategorie („nicht bekannt“) basiert auf der Häufigkeit, die dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung im aktuellen CCDS des Brand-Leader-MAH zugewiesen ist.

Packungsbeilage

Hinweis: Je nach der Formulierung (z. B. Kapseln oder Injektion) ist „eingenommen“ (Kapseln) oder „angewendet“ (Injektionen) zu verwenden.

-Bezüglich Opioidgebrauchsstörung:

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Satz (oder ähnlichen Wortlaut) entfernen, falls vorhanden:

~~„Wenn dieses Arzneimittel gemäß seiner Bestimmung bei Patienten angewendet wird, die an chronischen Schmerzzuständen leiden, ist das Risiko für eine körperliche und psychische Abhängigkeit gering.“~~

Die folgenden Änderungen werden empfohlen:

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [Name des Arzneimittels] <einnehmen> <anwenden>, wenn:

[...]

- ~~- Sie von Alkohol oder Drogen abhängig sind oder in der Vergangenheit waren, oder wenn Sie eine bekannte Opioid-Abhängigkeit haben;~~
- Sie selbst oder ein Mitglied Ihrer Familie jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).**
- Sie Raucher sind.**
- Sie jemals psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder Persönlichkeitsstörung) oder wegen einer anderen psychischen Erkrankung von einem Psychiater behandelt wurden.**

[...]

Die wiederholte Anwendung von [Name des Arzneimittels] kann zu Abhängigkeit und Missbrauch führen, was zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann. Wenn Sie befürchten, dass Sie von [Name des Arzneimittels] abhängig werden könnten, wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt.

-In Bezug auf Schlafapnoe:

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Schlafbezogene Atemstörungen

[Name des Arzneimittels] kann schlafbezogene Atemstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafs, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt wird eine Verringerung der Dosis in Betracht ziehen.

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit nicht bekannt:

Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	30. Januar 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	31. März 2022