

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen.

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor oxycodon, zijn de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Naar aanleiding van een trendanalyse door de marktleidende handelsvergunninghouder in de EER (+VK) tussen 2011 en 2020, waaruit blijkt dat het aantal gemelde gevallen van oxycodon gerelateerd aan de gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdracht (SMQ) “Misbruik, drugsafhankelijkheid en ontwenning” in de afgelopen 5 jaar (2016-2020) is verdubbeld in vergelijking met de voorgaande 5 jaar (2011-2015), rekening houdend met de blootstelling, is het PRAC van mening dat de toevoeging van een versterkt label met betrekking tot het risico op opiaatgebruiksstoornissen in de productinformatie van alle oxycodonhydrochloride bevattende producten gerechtvaardigd is.

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op centraal slaapapneu (CSA) uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder ten minste drie mogelijke oxycodon-specifieke gevallen die melding maken van centraal slaapapneu, zoals gediagnosticeerd met polysomnografie, die een nauw temporeel verband aantonen, waarvan twee een positieve de-challenge vertoonden, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen oxycodon en centraal slaapapneu op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Verder toonde een meta-analyse van Correa et al. (2015) een algemeen hoge prevalentie van CSA (24%) bij patiënten die chronisch opioïden gebruiken, evenals een dosis-responsrelatie met de ernst van CSA op basis van de morfine-equivalente dagelijkse dosis. Een meta-analyse van Filiatrault et al. (2016) bevestigde dat het gebruik van opioïden in significante mate gepaard ging met een gemiddelde toename van centraal apneu-indices. Er zijn ook aanwijzingen dat opioïden kunnen bijdragen aan slaapgerelateerde hypoxemie, maar dit verband wordt als minder evident beschouwd dan bij centraal slaapapneu, omdat er geen oxycodon-specifieke gevallen zijn.

Aangezien in de EER de orale en parenterale (i.v./s.c.) formuleringen van oxycodon beide de indicatie voor de behandeling van ernstige pijn hebben, waardoor niet-acuut gebruik mogelijk is, worden de bovengenoemde bijwerkingen van de productinformatie aanbevolen voor alle formuleringen van de producten die oxycodon bevatten, zoals opgenomen in de huidige PSUSA.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die oxycodon (alle formuleringen) bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor oxycodon is de CMD(h) van mening dat de batenrisicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) oxycodon bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die oxycodon bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een versterkte waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd:

Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden zoals oxycodon. Het is bekend dat iatrogene verslaving optreedt na therapeutisch gebruik van opioïden.

Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot opiaatgebruiksstoornis (opioid use disorder, OUD). Misbruik of opzettelijk misbruik van [productnaam] kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholmisbruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om aanvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Verwijder de zin (of een soortgelijke bewoording) indien aanwezig: *“Echter, indien gebruikt zoals bedoeld bij patiënten met chronische pijn, is het risico op lichamelijke of psychologische afhankelijkheid aanmerkelijk minder”*

Verwijder de zin (of een soortgelijke bewoording) indien aanwezig: *“Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkelijke incidentie van psychologische afhankelijkheid bij patiënten met chronische pijn”*

Verwijder de zin (of een soortgelijke bewoording) indien aanwezig: *“Oxycodon heeft een soortgelijk misbruikprofiel als andere sterke opioïde-agonisten en kan worden gezocht en misbruikt door mensen met latente of manifeste verslavingsstoornissen. Er is kans op de ontwikkeling van psychologische afhankelijkheid (verslaving) aan opioïde analgetica, waaronder oxycodon. [productnaam] dient met bijzondere zorg te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.”*

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd:

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale dosering van opioïden te verlagen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen, met als frequentie ‘niet bekend’:

Centraal slaap apneu syndroom

Merk op dat de term ‘centraal slaapapneu syndroom’ (MedDRA-term van het laagste niveau (LLT)) als toe te voegen bijwerking de voorkeur heeft boven ‘slaapapneu syndroom’ (voorkeursterm (PT)), omdat ‘centraal slaapapneu syndroom’ nauwkeuriger de casusbeschrijvingen weergeeft die zijn geïdentificeerd in de veiligheidsdatabase van de marktleidende handelsvergunninghouder Mundipharma, en vermeld dient te worden onder de SOC ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen aangezien dit de primaire SOC is. De frequentie categorie die wordt voorgesteld voor het centraal slaapapneu syndroom (niet bekend) is gebaseerd op de frequentie die aan deze bijwerking is toegewezen in de huidige CCDS (Company Core Data Sheet) van de marktleidende handelsvergunninghouder.

Bijsluiter

Opmerking: afhankelijk van de bewoording (bijv. capsules of injecties) dient “*ingenomen*” (capsules) of “*gebruikt*” (injecties) te worden gebruikt.

-Betreffende de opiaatgebruiksstoornis:

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen/gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Verwijder de zin (of een soortgelijke bewoording) indien aanwezig:

“Als dit geneesmiddel wordt gebruikt zoals bedoeld bij patiënten die lijden aan chronische pijn, is het risico op lichamelijke en psychologische afhankelijkheid laag.”

De volgende wijzigingen worden aanbevolen:

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt/gebruikt als:

[...]

~~– U verslaafd bent of verslaafd bent geweest aan alcohol of drugs, of een bekende afhankelijkheid van opioïden heeft;~~

- U of iemand in uw familie ooit alcohol, voorgeschreven medicijnen of illegale drugs heeft misbruikt of daarvan afhankelijk bent/is geweest (“verslaving”).

- U een roker bent.

- U ooit problemen heeft gehad met uw stemming (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of door een psychiater bent behandeld voor andere geestelijke aandoeningen.

[...]

Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot afhankelijkheid en misbruik, hetgeen kan leiden tot een levensbedreigende overdosis. Als u vreest dat u afhankelijk kunt worden van [productnaam], is het belangrijk dat u uw arts raadpleegt.

-Wat betreft slaapapneu:

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit [oxycodon bevattende] middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

[productnaam] kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals slaapapneu (ademhalingspauzes tijdens de slaap) en slaapgerelateerde hypoxemie (laag zuurstofgehalte in het bloed). De symptomen kunnen bestaan uit ademhalingspauzes tijdens de slaap, 's nachts wakker worden door kortademigheid, moeite met in slaap blijven of overmatig suf voelen overdag. Als u of iemand anders deze symptomen waarneemt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan een dosisverlaging overwegen.

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Frequentie niet bekend:

Slaapapneu (ademhalingspauzes tijdens de slaap)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	30 januari 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	31 maart 2022