

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 Risicobedoelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor oxycodon, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het meldingspercentage van aan misbruik gerelateerde gevallen binnen de EER blijft relatief hoog. Verdere RMM's worden nodig geacht om de bewustwording over en erkenning van het risico op opiaatgebruiksstoornis (OUD, *Opioid Use Disorder*) te verbeteren.

Wat betreft de aanbevelingen aan de voorschrijvers (Samenvatting van de productkenmerken rubrieken 4.2, 4.4), is er in de medische praktijk consensus over de noodzaak om behandeldoelen en een stopzettingsplan op te stellen, alsmede om de patiënt voor en tijdens de behandeling voor te lichten over het risico en de tekenen van OUD (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016). Regelmatige herbeoordeling tijdens de behandeling met opioïden is nodig gezien de mogelijke veranderingen in de B/R-verhouding in de loop van de tijd op patiëntniveau. Om verder bewustwording te creëren bij patiënten en zorgverleners is de bijsluiter bijgewerkt met tekenen van OUD op basis van DSM-5-criteria voor middelengebruiksstoornis.

Bovendien toonden twee grote observationele studies uit de VS (Edlund et al. 2014) en het VK (Bedson et al. 2019) aan dat een hogere dosis en een langere behandelduur met opioïden geassocieerd waren met een verhoogd risico op het ontwikkelen van OUD. De onderzoeksresultaten worden als robuust beschouwd; na aanpassing zijn de gemelde odds ratio's (OR's) en hazard ratio's (HR's) voor het risico op het ontwikkelen van een incident met OUD voldoende hoog, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) ver boven de 1.

Met betrekking tot het signaal van toxische leuko-encefalopathie, gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur, waaronder 7 volwassen gevallen in de literatuur met een nauw temporeel verband na een overdosis met oxycodon en/of een positieve wegname van de provocatie (Jones et al 2020; Middelbrooks et al 2016; Holyoak 2014; Koya et al 2014; Morales et al 2010; Ung et al 2021), is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen oxycodon en toxische leuko-encefalopathie als een symptoom van acute overdosis op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die oxycodon bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

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

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan 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 baten-risicoverhouding 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 4.2

~~De noodzaak van verdere behandeling moet regelmatig worden beoordeeld.~~

Wijze van toediening

...

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met {productnaam} wordt gestart, dient samen met de patiënt een behandelstrategie, inclusief behandelduur en behandeldoelen, en een plan voor het beëindigen van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting te overwegen en, indien nodig, de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met oxycodon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Behandelduur:

~~Oxycodon dient niet langer dan noodzakelijk te worden gebruikt. Indien langdurige behandeling noodzakelijk is vanwege het type en de ernst van de ziekte, dan is zorgvuldige en regelmatige controle vereist om te bepalen of en in welke mate de behandeling moet worden voortgezet.~~

Stopzetting van behandeling:

~~Indien een patiënt geen behandeling met oxycodon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen.~~

...

- Rubriek 4.4

~~De arts en patiënt moeten regelmatig contact hebben zodat de dosering kan worden aangepast. Het wordt ten eerste aangeraden dat de arts de resultaten van de behandeling definieert in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. De arts en patiënt kunnen vervolgens overeenkomen dat de behandeling wordt stopgezet indien deze doelstellingen niet zijn bereikt.~~

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 (OUD, Opioid Use Disorder). Een hogere dosis en langere duur van de behandeling met opioïden kan het risico op de ontwikkeling van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk gebruik 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 familiegeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelengebruiksstoornis

(waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere geestelijke gezondheidsstoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met {productnaam} wordt gestart en tijdens de behandeling, dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen met de patiënt (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling dient de patiënt tevens te worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact met hun arts op te nemen als deze tekenen optreden.

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om bijvullingen). 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.

- Rubriek 4.8

De volgende informatie moet worden toegevoegd onder subrubriek c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van {productnaam} kan leiden tot drugsafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van de patiënt, dosering en duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

- Rubriek 4.9

De tekenen en symptomen van overdosis dienen als volgt te worden toegevoegd:

Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij een overdosis oxycodon.

Bijsluiter

- 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?

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

Dit geneesmiddel bevat oxycodon, wat een opioïde geneesmiddel is. Herhaald gebruik van opioïde pijnstillers kan er toe leiden dat het geneesmiddel minder goed werkt (u raakt eraan gewend, ook wel bekend als tolerantie). Herhaald gebruik van [productnaam] kan tevens leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, hetgeen kan leiden tot een levensbedreigende overdosis. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen bij een hogere dosis en langere gebruiksduur. Als u vreest dat u afhankelijk kunt worden van [productnaam], is het belangrijk dat u uw arts raadpleegt.

Afhankelijkheid of verslaving kunnen u het gevoel geven dat u geen controle meer heeft over de hoeveelheid geneesmiddel die u moet innemen of hoe vaak u het moet innemen. U kunt het gevoel hebben dat u moet doorgaan met het innemen van uw geneesmiddel, zelfs wanneer het niet helpt om uw pijn te verlichten.

Het risico op het afhankelijk of verslaafd raken, verschilt van persoon tot persoon. U kunt een groter risico hebben om afhankelijk te worden van of verslaafd te raken aan {productnaam} als:

- U of iemand in uw familie ooit alcohol, voorgeschreven medicijnen of illegale drugs heeft misbruikt of daarvan afhankelijk 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.

Als u een van de volgende teken opmerkt tijdens het innemen van {productnaam}, dan kan dit een teken zijn dat u afhankelijk of verslaafd bent geworden.

– U moet het geneesmiddel langer innemen dan uw arts heeft aangeraden

– U moet meer innemen dan de aanbevolen dosis

– U gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld om 'kalm te blijven' of om 'u te helpen slapen'

– U heeft herhaaldelijk, maar zonder succes geprobeerd om het gebruik van het geneesmiddel te stoppen of te beheersen

– Als u stopt met het innemen van het geneesmiddel dan voelt u zich onwel, en u voelt zich beter zodra u het geneesmiddel weer inneemt ('ontwenningssverschijnselen')

Als u een van deze tekenen opmerkt, praat dan met uw arts om het beste behandeltraject voor u te bespreken, waaronder wanneer het passend is om te stoppen en hoe u veilig kunt stoppen (zie rubriek 3, Als u stopt met het innemen van dit middel).

- Rubriek 3. Hoe neemt u dit middel in?

<Gebruik><neem> dit geneesmiddel altijd<in> precies zoals uw arts <of apotheker> u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw <arts> <of> <apotheker>.

Alvorens de behandeling te starten en regelmatig tijdens de behandeling, zal uw arts met u bespreken wat u kunt verwachten van het gebruik van {productnaam}, wanneer en hoe lang u het moet innemen, wanneer u contact met uw arts moet opnemen en wanneer u met het middel moet stoppen (zie ook Als u stopt met het innemen van dit middel).

- Rubriek 3. Hoe neemt u dit middel in?

...

Als u te veel [productnaam] heeft ingenomen of als iemand per ongeluk uw capsules heeft ingeslikt

...

Een overdosis kan leiden tot:

...

– Een hersenaandoening (bekend als toxische leuko-encefalopathie)

...

- Bijsluiter rubriek 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden. **Bewaar dit geneesmiddel in een afgesloten, veilige opslagruimte, waar anderen er geen toegang toe hebben. Het kan ernstige schade veroorzaken en dodelijk zijn voor mensen als het niet aan hen is voorgeschreven.**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	4 januari 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	23 februari 2023