

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:

In Anbetracht der 8 Oxycodon-spezifischen Fälle, in denen eine Dysfunktion des Sphinkter Oddi (*Sphincter of Oddi Dysfunction*, SOD) gemeldet wurde (4 wahrscheinliche und 4 mögliche Fälle), und eines auf die Kombination aus Oxycodon und Naloxon bezogenen Falles, in dem SOD gemeldet wurde (1 möglicher Fall), sowie des in der Literatur angegebenen plausiblen Mechanismus, bei dem Opioid-induzierte Spasmen des Sphinkters beschrieben werden (z. B. Voorthuizen et al. 2000 und Thompson et al. 2001), hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Oxycodon und SOD zumindest für eine realistische Möglichkeit.

Es wurden mehrere überzeugende Fälle nach dem Inverkehrbringen identifiziert. Unter den 8 Oxycodon-spezifischen Fällen von SOD befanden sich 4 wahrscheinliche Fälle; in 2 Fällen betrug die Zeit bis zum Auftreten (*Time To Onset*, TTO) 1 Tag, in einem Fall 18 Tage, und in einem Überdosierungsfall aus der Literatur, der einen Säugling betraf, betrug die TTO < 1 Tag (González et al. 2020). Im letztgenannten Fall einer Überdosierung bei einem Säugling wurden außerdem über eine Erkrankung des Pankreas und erhöhte Lipase- und Amylasewerte berichtet, was auf eine (akute) Pankreatitis hindeutet, während in den anderen 3 wahrscheinlichen SOD-Fällen nicht über eine (akute) Pankreatitis berichtet wurde. Alle 4 wahrscheinlichen Fälle hatten ein positives Dechallenge (Verschwinden der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels), und in 3 dieser Fälle schlossen die Meldenden ausdrücklich auf einen wahrscheinlichen oder begründeten Zusammenhang oder wiesen auf das Fehlen anderer ursächlicher Faktoren hin. Die übrigen 4 SOD-Fälle wurden als mögliche Fälle mit einer TTO von 1 Tag, 1 Tag, 11–16 Tagen (Yamada et al. 2009) bzw. ca. 1 Jahr (Kumakura et al. 2020) angesehen; in 2 dieser Fälle wurde außerdem über eine (akute) Pankreatitis berichtet. Bei 4 der 8 oben genannten SOD-Fälle wurden ausdrücklich Schmerzen (akut/biliär/während des Anfalls) in der Bauchregion oder im Hypochondrium erwähnt. Beim letzten Fall handelte es sich um einen Anwender eines Oxycodon-Naloxon-Kombinationspräparats mit einer TTO von < 1 Tag und einer positiven Dechallenge, aber lediglich mit einer kurzen Fallbeschreibung, sodass dieser Fall als ein möglicher Fall eingestuft wurde.

In Bezug auf akute Pankreatitis gab es, zusätzlich zu den 3 oben genannten SOD-Fällen, bei denen auch über Ereignisse berichtet wurde, die auf akute Pankreatitis hindeuten (1 wahrscheinlicher Fall mit Überdosierung bei einem Säugling und 2 mögliche Fälle), 2 weitere mögliche Fälle, bei denen (akute) Pankreatitis, aber keine SOD gemeldet wurde. Beide Fälle wiesen eine TTO von ca. 1 Tag und ein positives Dechallenge auf, wobei ein Fall durch Sepsis verzerrt wurde (bei einem septischen Schock ist eine Pankreasschädigung häufig [Chaari et al. 2016]) und der andere Fall betraf eine Überdosierung bei einem Erwachsenen ohne spezifische Informationen darüber, ob gleichzeitig oder in der Vergangenheit andere Medikamente übermäßig eingenommen wurden und mit einem verzerrenden Faktor: Zöliakie, die mit der Entwicklung einer Pankreatitis in Verbindung gebracht wird (Sadr-Azodi et al. 2012). In Anbetracht der 3 möglichen Fälle ohne Überdosierung, in denen über akute Pankreatitis berichtet wurde, aber des Fehlens wahrscheinlicher Fälle ohne Überdosierung, ist der PRAC der Auffassung, dass keine ausreichende Evidenz für einen eindeutigen Kausalzusammenhang zwischen der (zulassungsgemäßen) Anwendung von Oxycodon und akuter Pankreatitis vorliegt, aber die Aufnahme eines Warnhinweises gerechtfertigt ist. Dies wird durch einen plausiblen zugrundeliegenden Mechanismus (Möglichkeit einer Pankreatitis als Folge der SOD) weiter gestützt.

In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Oxycodon enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den allgemeinen Schlussfolgerungen und den Gründen für die Empfehlung 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 empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen 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

Oxycodon muss mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

...Pankreatitis...Erkrankungen der Gallenwege...

[...]

Leber- und Gallenerkrankungen

Oxycodon kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch sich der intrabiläre Druck erhöht und das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Oxycodon bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

[...]

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit der Häufigkeit *Nicht bekannt* hinzugefügt werden:

Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Arzneimittel> einnehmen, wenn Sie:

- *eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (die zu starken Schmerzen im Bauch und im Rücken führen kann) oder Probleme mit Ihrer Gallenblase oder Ihrem Gallengang haben;*
- *an kolikartigen Bauchschmerzen oder -beschwerden leiden;*

[...]

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie starke Schmerzen im Oberbauch, die in den Rücken ausstrahlen können, Übelkeit, Erbrechen oder Fieber haben, da dies Zeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) und der Gallenwege sein könnten.

[...]

- Abschnitt 4

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) mit der Häufigkeit *Nicht bekannt* hinzugefügt werden:

Ein Problem, das einen Schließmuskel im Darm betrifft und das zu starken Schmerzen im Oberbauch führen kann (Funktionsstörung des Sphinkter Oddi)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	24. Dezember 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	22. Februar 2024