

## **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 Oxycodonhydrochlorid / Paracetamol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Informationen über Arzneimittel derselben therapeutischen Klasse, einschließlich Oxycodon, und auf der Grundlage einer starken mechanistischen Plausibilität, die insgesamt zu Aktualisierungen der Produktinformationen anderer Opiode führt, ist der PRAC der Ansicht, dass die für Oxycodon gezogenen Schlussfolgerungen auch für die Fixdosiskombination aus Oxycodonhydrochlorid/Paracetamol gelten; die Produktinformation sollte geändert werden und eine Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit der Ergänzung eines Warnhinweises zu Leber- und Gallenerkrankungen, einschließlich der Dysfunktion des Sphinkter Oddi, vorgenommen werden sowie eine Ergänzung von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels um die Nebenwirkung Dysfunktion des Sphinkter Oddi mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ erfolgen. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Angesichts des wissenschaftlichen Konsenses in der medizinischen Praxis über die Notwendigkeit der Festlegung von Behandlungszielen und eines Absetzplans sowie der Aufklärung der Patienten über die Risiken und Anzeichen einer OUD vor und während der Behandlung (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016) ist eine regelmäßige Neubewertung während der Opioidbehandlung erforderlich unter Berücksichtigung möglicher Veränderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Zeitverlauf auf Patientenebene. Um das Bewusstsein von Patienten und Betreuungspersonen weiter zu schärfen, wurde die Packungsbeilage um OUD-Anzeichen auf der Grundlage der DSM-5-Kriterien für Substanzkonsumstörungen ergänzt.

Außerdem zeigten zwei große Beobachtungsstudien aus den USA (Edlund et al. 2014) und aus dem Vereinigten Königreich (Bedson et al. 2019), dass eine höhere Dosis und eine längere Dauer der Opioidbehandlung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer OUD assoziiert waren. Der PRAC ist der Ansicht, dass diese Evidenz für Opiode im Allgemeinen auch für die Fixdosiskombination Oxycodonhydrochlorid/Paracetamol relevant ist.

In Bezug auf die toxische Leukoenzephalopathie, angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur, darunter 7 Fälle bei Erwachsenen mit einem engen zeitlichen Zusammenhang nach einer Überdosierung mit Oxycodon und/oder einer positiven De-Challenge (Jones et al. 2020; Middelbrooks et al. 2016; Holyoak 2014; Koya et al. 2014; Morales et al. 2010; Ung et al. 2021), ist der PRAC der Ansicht, dass die Schlussfolgerung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Oxycodon und toxischer Leukoenzephalopathie als Symptom einer akuten Überdosierung auch für die Fixdosiskombination Oxycodonhydrochlorid/Paracetamol relevant ist.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der 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 Oxycodonhydrochlorid / Paracetamol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis <des Arzneimittels, das><der Arzneimittel, die> Oxycodonhydrochlorid / Paracetamol <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 4.2

### Art der Anwendung

...

### **Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung**

**Vor Beginn der Behandlung mit {Produktname} sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der 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 schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).**

~~Wenn eine langfristige oder wiederholte Behandlung erforderlich ist, sollte eine Therapiepause in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten sorgfältig und regelmäßig überwacht werden. In jedem Fall sollte ein abruptes Absetzen der Therapie vermieden werden; es kann ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).~~

...

- Abschnitt 4.4

### Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oxycodon können sich Toleranz und körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Es ist bekannt, dass nach der therapeutischen Anwendung von Opioiden eine iatrogene Abhängigkeit auftreten kann.

Der wiederholte Gebrauch von [Produktname] kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (OUD, Opioid Use Disorder) führen. **Eine höhere Dosis und eine längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln.** Der Missbrauch oder die vorsätzliche Fehlanwendung von [Produktname] kann zu einer Überdosierung und/oder dem Tod führen. Das Risiko, eine OUD zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister) von Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholkonsumstörung), bei aktuellen Tabakkonsumenten oder bei Patienten mit einer persönlichen Vorgeschichte anderer psychischer Störungen (z. B. schwere Depression, Angstzustände und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

**Vor Beginn der Behandlung mit {Produktname} 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 für ein arzneimittelabhängiges Verhalten überwacht werden (z. B. zu frühes Anfordern von Folgeverschreibungen). Dazu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung ist die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht zu ziehen.

.....

- Abschnitt 4.4

[...]

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

**Oxycodon kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch der intrabiliäre Druck und das Risiko für Gallenwegsbeschwerden und Pankreatitis steigt. Daher muss Oxycodon bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.**

[...]

- Abschnitt 4.8

In Unterabschnitt c., „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“, sollten folgende Informationen hinzugefügt werden.

### **Arzneimittelabhängigkeit**

**Die wiederholte Anwendung von {Produktbezeichnung} kann, auch in therapeutischer Dosierung, 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 4.8

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

### **Funktionsstörung des Sphinkter Oddi**

- Abschnitt 4.9

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sollten wie folgt ergänzt werden:

**Toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.**

### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme/Anwendung von [Produktbezeichnung] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

### **Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht**

**Dieses Arzneimittel enthält Oxycodon und ist ein Opioid-Arzneimittel. Die wiederholte Anwendung von Opioid-Schmerzmitteln kann dazu führen, dass das Arzneimittels weniger wirksam wird (Sie gewöhnen sich daran, was als Toleranz bezeichnet wird).** Die wiederholte Einnahme von [Produktbezeichnung] kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und **Sucht** führen, was eine lebensbedrohliche Überdosierung zur Folge haben kann. **Das Risiko für diese Nebenwirkungen kann mit einer höheren Dosis und einer längeren Anwendungsdauer steigen.** Wenn Sie Bedenken haben, dass Sie von [Produktbezeichnung] abhängig werden könnten, ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt konsultieren.

**Abhängigkeit oder Sucht können dazu führen, dass Sie das Gefühl haben, nicht mehr kontrollieren zu können, wie viel von dem Arzneimittel sie anwenden oder wie oft Sie es anwenden. Sie haben vielleicht das Gefühl, dass Sie Ihr Arzneimittel weiterhin 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 {Produktbezeichnung} abhängig oder süchtig zu werden, wenn:**

- Sie oder jemand in Ihrer Familie jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht hat oder davon abhängig („Sucht“) war.
- Sie rauchen.
- Sie jemals Probleme mit Ihrer Stimmung hatten (Depression, Angstzustände oder eine Persönlichkeitsstörung) oder von einem Psychiater wegen anderer psychischer Erkrankungen behandelt wurden.

**Wenn Sie während der Anwendung von {Produktname} eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind.**

- **Sie wenden das Arzneimittel länger an als von Ihrem Arzt empfohlen**
- **Sie wenden mehr als die empfohlene Dosis an**
- **Sie wenden das Arzneimittel aus anderen Gründen an, als den Gründen, wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B. „um ruhig zu bleiben“ oder „um zu schlafen“**
- **Sie haben mehrere erfolglose Versuche unternommen, die Anwendung des Arzneimittels zu beenden oder zu kontrollieren**
- **Wenn Sie die das Arzneimittels nicht anwenden, fühlen Sie sich unwohl, und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder anwenden („Entzugserscheinungen“)**

**Wenn Sie eines oder mehrere dieser Anzeichen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, um den besten Behandlungsweg für Sie zu besprechen, einschließlich der Frage, wann es am besten ist, die Anwendung zu beenden und wie Sie die Anwendung sicher beenden können (siehe Abschnitt 3, „Wenn Sie die Anwendung von {Produktbezeichnung} abbrechen“).**

- Abschnitt 2

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

- **eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (die starke Schmerzen im Bauch und Rücken**

**verursachen kann), Probleme mit der Gallenblase oder dem Gallengang haben;**

**• kolikartige Bauchschmerzen oder -beschwerden haben;**

[...]

**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 3. Wie ist [Produktbezeichnung] einzunehmen?

<<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 Anwendung von {Produktbezeichnung} erwarten können, wann und wie lange Sie es anwenden müssen, wann Sie sich an Ihren Arzt wenden sollten und wann Sie die Anwendung beenden müssen (siehe auch „Wenn Sie die Anwendung von {Produktbezeichnung} abbrechen“).**

- Abschnitt 3. Wie ist [Produktbezeichnung] einzunehmen?

...

Wenn Sie eine größere Menge von [Produktbezeichnung] eingenommen haben, als Sie sollten oder wenn jemand versehentlich Ihre Kapseln schluckt

...

Eine Überdosierung kann zu Folgendem führen:

...

**- Einer Funktionsstörung des Gehirns, die als toxische Leukenzephalopathie bekannt ist**

- Abschnitt 4

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

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

- Abschnitt 5. Wie ist [Produktbezeichnung] aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. **Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem abgeschlossenen und sicheren Ort auf, an dem andere Personen keinen Zugriff darauf haben. Es kann bei Personen, denen es nicht verschrieben wurde, schweren Schaden verursachen und zum Tod führen.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Februar
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	07.04.2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	06.06.2024