

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:

Eine Dysfunktion des Sphinkter Oddi kann den biliären und/oder pankreatischen Sphinkter betreffen und zu einem dilatierten Ductus choledochus und/oder dilatierten Bauchspeicheldrüsengang führen (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). Daher muss der aktuelle Warnhinweis in der Fachinformation von Oxycodon/Paracetamol zu Leber- und Gallenerkrankungen durch Streichung von „wodurch sich der intrabiliäre Druck erhöht“ geändert werden. Die Packungsbeilage muss nicht geändert werden, da kein Hinweis auf einen erhöhten intrabiliären Druck in der Packungsbeilage enthalten ist.

Opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH) wurde als paradoxe Reaktion beschrieben, bei der die Verabreichung von Opioiden eher zu einer Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit als zu einer analgetischen Wirkung führt. Die genauen Mechanismen der OIH sind zwar noch nicht geklärt, es gibt jedoch zahlreiche Hinweise darauf, dass die Aktivierung von Aminosäurerezeptoren wie dem N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR) an diesem Phänomen beteiligt ist. Kürzlich veröffentlichte nicht-klinische Beobachtungen (Han et al., 2024) zeigen, dass die OIH durch hyperpolarisationsaktivierte, zyklische Nukleotid-gesteuerte (HCN2) Ionenkanäle in peripheren Nozizeptoren ausgelöst werden könnte. Ein Kausalzusammenhang zwischen Oxycodon und Hyperalgesie wurde bereits festgestellt. Diese Problematik wird auch für die Fixkombination Oxycodon/Paracetamol als relevant angesehen.

Abhängigkeit und Sucht sind wichtige Risiken von Oxycodon und geben in der EU/im EWR weiterhin Anlass zur Sorge. Aus der Literatur bestätigen mehrere veröffentlichte Studien die zunehmende Anwendung opioidhaltiger Arzneimittel in der EU/im EWR, wenngleich die Trends in den einzelnen Mitgliedstaaten variieren können (z. B. Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Es gibt Hinweise auf eine problematische chronische Anwendung und/oder die Anwendung hoher Dosen von Opioiden in der EU (z. B. Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024). In einer kürzlich in den Niederlanden durchgeführten Querschnittsstudie (z. B. Jansen-Groot Koerkamp et al. 2024) unter Allgemeinmedizinerinnen und niedergelassenen Apothekern stimmte die Mehrheit der Befragten zu, dass bei der Behandlung chronischer nicht-maligner Schmerzen zu viel Opioide eingesetzt werden und dass Bedenken hinsichtlich des Suchtpotenzials von Opioiden bestehen. Es liegen auch Erkenntnisse vor, die darauf hindeuten, dass es in einigen Ländern der EU/des EWR eine Zunahme opioidbedingter Schäden gibt (z. B. di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Diese Erwägung bezüglich Oxycodon, die zu einer Aktualisierung der Packungsbeilage in dem kürzlich abgeschlossenen PSUSA-Verfahren für Oxycodon als Einzelkomponente (PSUSA-00002254-202404) geführt hat, ist auch für die Fixkombination Oxycodonhydrochlorid/Paracetamol relevant.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Oxycodon/Paracetamol enthalten, entsprechend angepasst werden sollte.

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 Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Oxycodonhydrochlorid/Paracetamol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Oxycodonhydrochlorid/Paracetamol enthält/enhalten, 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

Ein Warnhinweis ist wie folgt zu überarbeiten:

Leber- und Gallenerkrankungen

Oxycodon kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch ~~sich der intrabiliäre 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 Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ eingefügt werden:

Hyperalgesie

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Unmittelbar unter der Zwischenüberschrift „Toleranz, Abhängigkeit und Sucht“ sollte ein Black-Box-Warnhinweis mit folgendem Wortlaut hinzugefügt werden:

Toleranz, Abhängigkeit und Sucht

Dieses Arzneimittel enthält das Opioid Oxycodon. Es kann abhängig und/oder süchtig machen.

Dieses Arzneimittel enthält Oxycodon und ist ein Opioid-Arzneimittel. Die wiederholte Anwendung usw.

- Abschnitt 4

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

abnorm erhöhte Schmerzempfindlichkeit

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	16. März 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	15. Mai 2025