Einstimmiger Beschluss der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/495107/2024 vom 14.11.2024 mit den Anhängen I bis III (in deutscher Übersetzung)

Amsterdam, 14 November 2024
EMA/CMDh/495107/2024
Co-ordination group for Human Use (CMDh)
PSUSA/00002254/202404

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): oxycodone

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR Assessment Report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 4 July 2024.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 31 October 2024.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus, on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

   Update of section 4.4 of the SmPC to remove the wording "..raising intrabiliary pressure.." in the existing warning regarding hepatobiliary disorders. There is no need to update the package leaflet.
   Update of section 2 of the package leaflet by adding a new black box warning about the nature of the product and the risk of dependence and addiction, directly under the subheading 'Tolerance, dependence and addiction'.

   The Icelandic, Liechtenstein and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.

3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing

© European Medicines Agency, 2025. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

the above referred active substance(s) are set out in Annex II.

4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing oxycodone not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland, Liechtenstein and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

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:

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 zu Leber- und Gallenerkrankungen durch Streichung von „wodurch sich der intrabiliäre Druck erhöht“ geändert werden. Die Packungsbeilage muss nicht geändert werden, da die Packungsbeilage keinen Hinweis auf einen erhöhten intrabiliären Druck enthält.

Abhängigkeit und Sucht sind wichtige Risiken von Oxycodon und geben in der EU/im EWR weiterhin Anlass zur Sorge. Die Melderate für Ereignisse im Zusammenhang mit einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid use disorder, OUD) im Zeitraum von 2016 bis 2023 hat im Vergleich zum Zeitraum von 2012 bis 2015 um etwa das 2-fache zugenommen und ist im Zeitraum des aktuellen PSUR-Bewertungsverfahrens nicht gesunken. 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 Allgemeinmedizinern 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).

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Oxycodon 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 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

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.

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.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	06. Januar 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27. Februar 2025