

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 Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor oxycodonhydrochloride/paracetamol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare informatie over geneesmiddelen van dezelfde therapeutische klasse, waaronder oxycodon, en op basis van een sterk plausibel werkingsmechanisme dat in het algemeen voor andere opiaten leidt tot aanpassing van de productinformatie, is het PRAC van mening dat de voor oxycodon getrokken conclusie ook van toepassing is op de vaste dosiscombinatie oxycodonhydrochloride/paracetamol; de productinformatie moet worden gewijzigd met een aanpassing van rubriek 4.4 van de SPC met toevoeging van een waarschuwing over Lever- en galaandoeningen (waaronder 'sfincter van Oddi disfunctie') en een update van rubriek 4.8 van de SPC met toevoeging van de bijwerking 'sfincter van Oddi disfunctie' met de frequentie 'niet bekend'. De bijsluiter moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Gezien de wetenschappelijke consensus in de medische praktijk over de noodzaak van het vastleggen van doelstellingen voor de behandeling en een plan voor stopzetting van de behandeling, evenals de noodzaak van voorlichting van de patiënt over het risico en de tekenen van opiaatgebruiksstoornis vóór en tijdens behandeling (Hauser *et al.* 2021; Dowell *et al.* 2016), is tijdens behandeling met opiaten een regelmatige herbeoordeling noodzakelijk, rekening houdend met potentiële veranderingen in de baten-risicoverhouding in de loop van de tijd op patiëntniveau. Om verdere bewustwording te creëren onder patiënten en verzorgers, zijn aan de bijsluiter verschijnselen van opiaatgebruiksstoornis toegevoegd op basis van de DSM-5-criteria voor stoornissen in het gebruik van middelen.

Daarnaast is in twee grote observationele onderzoeken in de VS (Edlund *et al.* 2014) en het VK (Bedson *et al.* 2019) aangetoond dat een hogere dosis en langere behandelingsduur met opiaten gepaard gingen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis. Het PRAC is van mening dat dit bewijs voor opiaten in het algemeen ook relevant is voor de vaste dosiscombinatie oxycodonhydrochloride/paracetamol.

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur, waaronder 7 volwassen gevallen in de literatuur met een nauw temporeel verband na een overdosering met oxycodon en/of een positieve *de-challenge* (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 met betrekking tot toxische leuko-encefalopathie van mening dat de conclusie van een causaal verband tussen oxycodon en toxische leuko-encefalopathie als een symptoom van acute overdosering ook relevant is voor de vaste dosiscombinatie oxycodonhydrochloride/paracetamol.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

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 oxycodonhydrochloride/paracetamol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) oxycodonhydrochloride/paracetamol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

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**, geschrapte tekst doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Wijze van toediening

...

Doelstellingen voor en stopzetting van behandeling

Voordat een behandeling wordt ingesteld met {productnaam} moet met de patiënt een behandelingsstrategie worden overeengekomen, dat behandelingsduur en doelstellingen voor de behandeling en een plan voor beëindiging van de behandeling omvat, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbeheersing. Tijdens de behandeling moet er frequent contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting van de behandeling te overwegen en doseringen aan te passen, indien nodig. Wanneer een patiënt geen behandeling met oxycodon meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosis geleidelijk aan af te bouwen om ontwenningssymptomen te vermijden. Als de pijn onvoldoende onder controle is, moet rekening worden gehouden met de kans op hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

~~Als een langdurige of herhaalde behandeling noodzakelijk is, moet een onderbreking van de behandeling worden overwogen en moeten patiënten zorgvuldig en regelmatig worden gemonitord. In ieder geval moet een abrupte stopzetting van de behandeling worden vermeden; het kan raadzaam zijn de dosis geleidelijk aan af te bouwen (zie rubriek 4.4).~~

...

- Rubriek 4.4

Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Het is mogelijk dat tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid zich ontwikkelen bij herhaalde toediening van opiaten zoals oxycodon. Het is bekend dat iatrogene verslaving voorkomt na therapeutisch gebruik van opiaten.

Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot een opiaatgebruiksstoornis. **Een hogere dosis en langere duur van een behandeling met opiaten kunnen leiden tot een groter risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis.** Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [productnaam] kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis is groter bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers/zussen) van middelengebruiksstoornis (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij actieve tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere stoornissen van de geestelijke gezondheid (bijvoorbeeld ernstige depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat een behandeling wordt ingesteld met {productnaam} en tijdens de behandeling moeten doelstellingen voor de behandeling en een plan voor stopzetting van de behandeling worden overeengekomen met de patiënt (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van een opiaatgebruiksstoornis. Als deze tekenen zich voordoen, moeten patiënten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts.

Patiënten moeten worden gemonitord voor tekenen van gedrag waarbij ze het product willen krijgen (bijvoorbeeld te vroeg vragen om een nieuwe voorraad). Dit omvat de controle van gelijktijdig gebruikte opiaten en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis moet een consult met een specialist in verslavingen worden overwogen.

.....

- Rubriek 4.4

[...]

Lever- en galaandoeningen

Oxycodon kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi en daarmee verhoging van de galdruk veroorzaken en het risico op galwegsymptomen en pancreatitis vergroten. Wees bij patiënten met pancreatitis en ziekten van de galwegen daarom voorzichtig met het gebruik van oxycodon.

[...]

- 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 naargelang de individuele risicofactoren, dosering en duur van behandeling met opiaten van de patiënt (zie rubriek 4.4).

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd onder **de systeem/orgaanklasse Lever- en galaandoeningen** met een frequentie **Niet bekend**:

Sfincter van Oddi disfunctie

- Rubriek 4.9

De tekenen en symptomen van overdosering moeten als volgt worden toegevoegd:

Toxische leuko-encefalopathie is waargenomen bij overdosering van oxycodon.

Bijsluiter

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet 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. Dat is een sterke pijnstiller (opiaat). Herhaald gebruik van sterke pijnstillers (opiaten) kan leiden tot een minder goede werking van het geneesmiddel (u raakt gewend aan het geneesmiddel; dat wordt tolerantie genoemd).

Herhaald gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en **verslaving**. Dat kan leiden tot een levensbedreigende overdosering. **Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen met een hogere dosis en een langere gebruiksduur.** Als u zich zorgen maakt over afhankelijk worden van [productnaam], is het belangrijk dat u contact opneemt met uw arts.

Afhankelijkheid of verslaving kan u het gevoel geven dat u geen controle meer heeft over hoeveel u van het geneesmiddel moet gebruiken of hoe vaak u het moet gebruiken. Het is mogelijk dat u het gevoel heeft dat u uw geneesmiddel moet blijven gebruiken, zelfs wanneer het u niet helpt om uw pijn te verlichten.

Het risico van afhankelijk of verslaafd worden, varieert van persoon tot persoon. Het is mogelijk dat u een groter risico heeft op afhankelijk of verslaafd worden van {productnaam} als:

- U of iemand in uw familie ooit misbruik maakte of afhankelijk was van alcohol, voorgeschreven geneesmiddelen of verboden drugs ('verslaving').
- U rookt.
- U ooit problemen heeft gehad met uw gemoedstoestand (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of ooit in behandeling bent geweest bij een psychiater voor andere psychische ziekten.

Als u een van de volgende verschijnselen opmerkt terwijl u {productnaam} gebruikt, kan dat erop duiden dat u afhankelijk of verslaafd bent geworden.

- **U moet het geneesmiddel langer gebruiken dan uw arts heeft geadviseerd.**
- **U moet meer dan de aanbevolen dosering gebruiken.**
- **U gebruikt het geneesmiddel voor andere redenen dan waarvoor het is voorgeschreven, bijvoorbeeld 'om kalm te blijven' of 'om u te helpen slapen'.**
- **U heeft meerdere keren zonder succes geprobeerd om te stoppen met het gebruik van het geneesmiddel of om het gebruik ervan onder controle te brengen.**
- **Wanneer u het gebruik van het geneesmiddel stopzet, voelt u zich onwel. En u voelt zich beter wanneer u het geneesmiddel opnieuw gebruikt ('ontwenningverschijnselen').**

Merkt u een van deze verschijnselen op? Neem dan contact op met uw arts om de best mogelijke behandelwijze voor u te bespreken. Daar hoort in ieder geval bij dat u bespreekt wanneer het juiste moment is om ermee te stoppen en hoe u dat veilig kunt doen (zie rubriek 3, Als u stopt met het gebruik van dit middel).

- Rubriek 2

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u:

• **een ontsteking van de alvleesklier heeft (met mogelijk hevige pijn in de buik en rug), problemen met uw galblaas of galwegen heeft;**

• **koliekachtige buikpijn of ongemak heeft;**

[...]

Neem contact op met uw arts als u hevige pijn in de bovenbuik heeft die mogelijk uitstraalt naar de rug, misselijk bent, moet overgeven of koorts heeft. Dit kunnen klachten zijn die verband houden met een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) en de galwegen.

[...]

- Rubriek 3. Hoe gebruikt u dit middel?

<<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>.>

Voordat u start met een behandeling en op gezette tijden gedurende de behandeling zal uw arts met u bespreken wat u kunt verwachten van het gebruik van {productnaam}, wanneer en hoelang u het moet gebruiken, wanneer u contact moet opnemen met uw arts en wanneer u ermee moet stoppen (zie ook Als u stopt met het gebruik van dit middel).

- Rubriek 3. Hoe gebruikt u dit middel?

...

Heeft u te veel van dit middel gebruikt? Of heeft iemand per ongeluk uw capsules doorgeslikt?

...

Een overdosering kan leiden tot:

...

- Een ziekte van de hersenen (toxische leuko-encefalopathie genoemd)

- Rubriek 4

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd met de frequentie **Niet bekend**:

Een probleem met een klep in de darmen. Dit kan leiden tot hevige pijn in de bovenbuik (de sluitspier van Oddi werkt niet zoals het moet).

- Rubriek 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden. **Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en goed afsluitbare plek, waar andere mensen er niet bij kunnen. Het kan ernstige schade toebrengen aan en dodelijk zijn voor mensen aan wie het niet is voorgeschreven.**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Februari, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	7 april 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	6 juni 2024