

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:

Disfunctie van de sfincter van Oddi kan de galblaassfincter en/of de pancreassfincter omvatten, wat kan leiden tot, respectievelijk, een verwijde galgang en/of een verwijde pancreasafvoergang (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). Daarom moet de huidige waarschuwing betreffende lever- en galaandoeningen in de samenvatting van de productkenmerken van oxycodon/paracetamol worden aangepast door het verwijderen van "...de intrabiliaire druk toeneemt en...". Het is niet nodig de bijsluiter te wijzigen, aangezien er in de bijsluiter geen verwijzing staat naar verhoogde intrabiliaire druk.

Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie (OIH) is beschreven als een paradoxale respons waarbij toediening van opioïden een toename van de gevoeligheid voor pijn induceert in plaats van een analgetisch effect. Hoewel de precieze mechanismen van OIH nog niet duidelijk zijn, zijn er meerdere aanwijzingen die de implicatie van activatie van aminozuurreceptoren, zoals de N-methyl-D-aspartaatreceptor (NMDAR), bij dit fenomeen sterk ondersteunen. Recente niet-klinische observaties (Han et al, 2024) laten zien dat OIH zou kunnen worden gestimuleerd door hyperpolarisatiegeactiveerde, cyclische 'nucleotide-gated' (HCN2)-ionkanalen in perifere nociceptoren. Een causaal verband tussen oxycodon en hyperalgesie is al vastgesteld. Deze uitkomst wordt ook relevant geacht voor vaste dosiscombinaties (FDC) van oxycodon/paracetamol.

Afhankelijkheid en verslaving zijn belangrijke risico's van oxycodon en blijven zorgwekkend in de EU/EER. Uit de literatuur blijkt dat in de EU/EER in toenemende mate gebruik wordt gemaakt van geneesmiddelen die opioïden bevatten, hoewel de trends per lidstaat kunnen verschillen (bijv. Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Er zijn tekenen van problematisch chronisch en/of hooggedoseerd opioïdengebruik in de EU (bijv. Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024). In een recente transversale enquête in Nederland (bijv. Jansen-Groot Koerkamp et al. 2024) onder huisartsen en lokale apothekers was de meerderheid van de respondenten het ermee eens dat er te veel opioïden worden gebruikt bij de behandeling van chronische niet-kwaadaardige pijn en dat er bezorgdheid bestaat over het verslavende potentieel van opioïden. Er zijn ook aanwijzingen dat er in sommige EU/EER-landen sprake is van een toename van opioïdgerelateerde schade (bijv. di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Deze overweging voor oxycodon, die heeft geleid tot een aanpassing van de bijsluiter in de recentelijk afgeronde PSUSA-procedure voor oxycodon als monocomponent (PSUSA-00002254-202404), heeft ook relevantie voor de vaste-dosiscombinatie (FDC) oxycodonhydrochloride/paracetamol.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die oxycodon/paracetamol bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

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 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden gewijzigd:

Lever- en galaandoeningen

Oxycodon kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor ~~de intrabiliaire druk toeneemt en~~ het risico op symptomen van de galwegen en pancreatitis toeneemt. Daarom dient oxycodon met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient/dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen met frequentie Niet bekend:

Hyperalgesie

Bijsluiter

- Rubriek 2

Direct onder de subrubriek "Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving" dient een waarschuwing in een zwart kader te worden toegevoegd, en wel als volgt:

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

Dit geneesmiddel bevat oxycodon, een opioïde. Het kan afhankelijkheid en/of verslaving veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat oxycodon, een opioïde. Herhaald gebruik, enz.

- Rubriek 4

De volgende bijwerking(en) dient/dienen te worden toegevoegd met frequentie Niet bekend:

abnormaal toegenomen gevoeligheid voor pijn

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	16 maart 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	15 mei 2025