

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 buclizine/codeïne/paracetamol, acetylsalicylzuur/codeïne/paracetamol en cafeïne/codeïne/paracetamol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

- a) Gezien de beschikbare gegevens over het risico op opiaatgebruiksstoornis uit de literatuur en spontane meldingen, gezien een plausibel werkingsmechanisme en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in de productinformatie van andere opioïdbevattende producten, is aanpassing van de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8 van de SmPC gerechtvaardigd om de etikettering over het risico op drugsafhankelijkheid/drugmisbruik te versterken door de negatieve gevolgen van opiaatgebruiksstoornis en risicofactoren toe te voegen en om de behandelingsduur te beperken.
- b) Gezien de beschikbare gegevens over het risico op hyperalgesie en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in de productinformatie voor andere opioïdbevattende producten, wordt een update van rubriek 4.4 van de SmPC gerechtvaardigd geacht om te waarschuwen voor het risico op hyperalgesie bij gebruik van codeïne.
- c) Gezien de beschikbare gegevens over het risico op centraleslaapapneusyndroom en een mogelijk klasse-effect van opioïden, dient een waarschuwing in rubriek 4.4 van de SmPC te worden aangepast om het risico op centraleslaapapneusyndroom bij gebruik van codeïne te beschrijven.
- d) Gezien de beschikbare literatuurgegevens over de interactie tussen opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in andere productinformatie van opioïdbevattende producten, is aanpassing van rubriek 4.5 van de SmPC gerechtvaardigd om interacties met gabapentinoïden weer te geven.
- e) Gezien de beschikbare casusrapporten na het in de handel brengen en literatuurgegevens over codeïne, wordt een causaal verband tussen combinaties met vaste dosering en pancreatitis/sfincter van Oddi disfunctie beschouwd als ten minste een redelijke mogelijkheid. Rubriek 4.8 van de SmPC dient dienovereenkomstig te worden bijgewerkt, evenals een waarschuwing in rubriek 4.4.
- f) Gezien de beschikbare casusrapporten na het in de handel brengen over risico's van accidentele blootstelling (vergiftiging bij kinderen), dient de bijsluiters dienovereenkomstig te worden aangepast om de noodzaak te benadrukken het product op een veilige plaats te bewaren.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die buclizine/codeïne/paracetamol en cafeïne/codeïne/paracetamol bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

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 buclizine/codeïne/paracetamol, acetylsalicylzuur/codeïne/paracetamol en cafeïne/codeïne/paracetamol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) buclizine/codeïne/paracetamol, acetylsalicylzuur/codeïne/paracetamol en cafeïne/codeïne/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~~)>

Opiaatgebruiksstoornis

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Wijze van toediening

...

Behandelingsdoelen en stopzetting

Voordat met de behandeling met [productnaam] wordt begonnen, dient in overleg met de patiënt een behandelstrategie te worden vastgesteld, inclusief de behandelingsduur en -doelen, en een plan voor het beëindigen van de behandeling, conform de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling dient er frequent contact te zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortgezette behandeling te evalueren, stopzetting te overwegen en de dosering zo nodig aan te passen. Wanneer een patiënt geen therapie met codeïne meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Bij onvoldoende pijnbestrijding dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Behandelingsduur

De volgende formulering met betrekking tot de behandelingsduur moet worden toegevoegd. Indien er een striktere formulering is die de maximale behandelingsduur specificceert, moet deze worden behouden.

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn, en als er geen effectieve pijnverlichting wordt bereikt, moeten patiënten/verzorgers worden geadviseerd een arts te raadplegen.

- Rubriek 4.4

De bestaande waarschuwing moet als volgt worden aangepast (de bestaande tekst van de betreffende waarschuwing moet, indien van toepassing, worden vervangen door de volgende rubriek, met uitzondering van eventuele aanvullende goedgekeurde waarschuwingen voor dit risico, bijvoorbeeld ernstige klinische gevolgen, die behouden moeten blijven):

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en een opiaatgebruiksstoornis kunnen ontstaan bij herhaaldelijk gebruik van opioïden zoals [productnaam]. Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot een opiaatgebruiksstoornis. Een hogere dosis en een langere behandelingsduur met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [productnaam] kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers/zussen) van middelengebruikstoornissen (waaronder alcoholgebruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische aandoeningen (bijv. ernstige depressie, angststoornissen en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat met de behandeling met [productnaam] wordt begonnen en gedurende de behandeling moeten de behandeldoelen en een afbouwplan met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis. Als deze symptomen zich voordoen, moet de patiënt worden geadviseerd contact op te nemen met zijn of haar arts.

Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van drugszoekend gedrag (bijvoorbeeld te vroeg aanvragen van herhaalrecepten). Dit omvat het beoordelen van gelijktijdig gebruik van opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

- Rubriek 4.8

De volgende alinea moet onder de tabel of beschrijving met een samenvatting van de bijwerkingen worden toegevoegd:

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot drugsafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doseringen. Het risico op afhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van de patiënt, de dosering en de duur van de opioïdbehandeling (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

De bestaande tekst op de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst, die waar nodig vetgedrukt en onderstreept is.

- Rubriek 2

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

Dit geneesmiddel bevat codeïne, een opiaat. Het kan afhankelijkheid en/of verslaving veroorzaken.

Herhaald gebruik van opiaten kan ertoe leiden dat het middel minder goed gaat werken (u raakt eraan gewend, dit wordt tolerantie genoemd). Herhaald gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, wat kan resulteren in een levensbedreigende overdosis. Het risico op deze bijwerkingen neemt toe bij een hogere dosis en een langere gebruiksduur.

Bij afhankelijkheid of verslaving kunt u het gevoel krijgen dat u geen controle meer heeft over hoeveel van het geneesmiddel u moet innemen of hoe vaak u het moet innemen.

Het risico op afhankelijkheid of verslaving verschilt van persoon tot persoon. U loopt mogelijk een groter risico op afhankelijkheid van of verslaving aan [productnaam] als:

- u of iemand in uw familie ooit alcohol, voorgeschreven geneesmiddelen of illegale drugs heeft misbruikt of er afhankelijk van is geweest ("verslaving");

- u een roker bent;

- u ooit problemen heeft gehad met uw stemming (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of door een psychiater bent behandeld voor andere psychische aandoeningen.

Als u tijdens het gebruik van [productnaam] een van de volgende verschijnselen opmerkt, kan dit een erop wijzen dat u afhankelijk of verslaafd bent geraakt:

- U moet het geneesmiddel langer innemen dan uw arts heeft geadviseerd.

- U moet meer dan de aanbevolen dosis innemen.

- U kunt het gevoel hebben dat u het geneesmiddel moet blijven innemen, zelfs als ze uw pijn niet verlichten.

- U gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld 'om kalm te blijven' of 'om beter te slapen'.

- U heeft herhaaldelijk, maar zonder succes, geprobeerd te stoppen met het gebruik van het geneesmiddel of het gebruik ervan onder controle te krijgen.

- Wanneer u stopt met het innemen van het geneesmiddel voelt u zich onwel, en voelt u zich beter zodra u het geneesmiddel weer inneemt ('ontwenningverschijnselen').

Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat voor u het beste behandeltraject is, inclusief wat een goed moment is om te stoppen en hoe u dit veilig kunt doen (zie rubriek 3, Als u stopt met het innemen van dit middel).

- Rubriek 3

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u heeft geadviseerd. Raadpleeg uw arts of apotheker als u twijfelt.

<De aanbevolen dosering is...>

Voordat u met de behandeling begint en regelmatig tijdens de behandeling zal uw arts met u bespreken wat u kunt verwachten van het gebruik van dit middel, wanneer en hoe lang u het moet innemen, wanneer u contact moet opnemen met uw arts en wanneer u ermee moet stoppen (zie ook: Als u stopt met het innemen van dit middel).

De volgende formulering met betrekking tot de behandelingsduur moet worden toegevoegd. Indien er een striktere formulering is die de maximale behandelingsduur specificiert, moet deze worden gehandhaafd.

Dit middel moet zo kort mogelijk worden gebruikt om de verschijnselen te verlichten. Wordt de pijn niet voldoende verlicht tijdens het gebruik van dit geneesmiddel? Vraag dan een arts om advies.

Hyperalgesie

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Indien een vergelijkbare formulering nog niet is opgenomen, worden de volgende updates van de productinformatie aanbevolen:

Net als bij andere opioïden moet bij onvoldoende pijnstilling na een verhoogde dosis codeïne rekening worden gehouden met de mogelijkheid van opioïdgeïnduceerde

hyperalgesie. Een dosisverlaging of herziening van de behandeling kan dan aangewezen zijn.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Neem contact op met uw arts of apotheker als u tijdens het gebruik van <productnaam> een van de volgende symptomen ervaart.

- **U heeft last van pijn of een verhoogde gevoeligheid voor pijn (hyperalgesie) en dit wordt niet beter met een hogere dosering van uw geneesmiddel.**

Centrale slaapapneu

Indien een soortgelijke formulering nog niet is opgenomen, worden de volgende wijzigingen in de productinformatie aanbevolen:

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centraleslaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSAS op een dosisafhankelijke manier. Bij patiënten met CSAS dient te worden overwogen de totale opioïddosis te verlagen.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Dit middel kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals slaapapneu (ademstops tijdens de slaap) en slaapgerelateerde hypoxemie (een laag zuurstofgehalte in het bloed). Mogelijke verschijnselen zijn: ademstops tijdens de slaap, 's nachts wakker worden door kortademigheid, moeite met doorslapen of overmatige slaperigheid overdag. Als u of iemand anders deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan een dosisverlaging overwegen.

Geneesmiddeleninteractie met gabapentinoïden

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

Voeg de volgende interactie toe:

Als dezelfde formulering al in rubriek 4.5 van de SmPC staat, namelijk "Het gelijktijdig gebruik van <product> met [...], kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden...", dan kan de nieuwe voorgestelde tekst (d.w.z. " gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline)") aan de bestaande zin worden toegevoegd. Als deze formulering nog niet in rubriek 4.5 van de SmPC staat, kan de nieuwe voorgestelde zin direct na de bestaande formulering over

interactie met andere centraal werkende geneesmiddelen, die tot een versterking van de effecten op het centrale zenuwstelsel kunnen leiden, worden toegevoegd.

Verwijzingen naar rubriek 4.4 dienen alleen te worden opgenomen indien in rubriek 4.4 ook interacties worden beschreven die resulteren in een additief effect op het centrale zenuwstelsel en ademhalingsdepressie. Er wordt geen nieuwe formulering voor rubriek 4.4 voorgesteld.

Gelijktijdig gebruik van <productnaam> met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

- Rubriek 2

Dit moet worden toegevoegd aan een bestaande opsomming in de rubriek 'Andere geneesmiddelen en <productnaam>' (bijvoorbeeld met de subkop 'Vertel het uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt, onlangs hebt gebruikt of mogelijk gaat gebruiken' (of iets dergelijks) of 'Het risico op bijwerkingen neemt toe als u deze geneesmiddelen gebruikt' (of iets dergelijks).)

Andere geneesmiddelen en [productnaam]

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt, onlangs hebt gebruikt of mogelijk gaat gebruiken.

- Gabapentine of pregabaline voor de behandeling van epilepsie of pijn als gevolg van zenuwproblemen (neuropathische pijn)

Disfunctie van de sfincter van Oddi en lever- en galaandoeningen

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Voeg de volgende waarschuwing toe:

De bestaande tekst op de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst, die waar nodig vetgedrukt en onderstreept is.

Lever- en galaandoeningen

Codeïne kan leiden tot disfunctie en spasmen van de sfincter van Oddi, waardoor het risico op symptomen van de galwegen en pancreatitis toeneemt. Daarom moet <productnaam> met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.

- Rubriek 4.8

Als de bijwerkingen "pancreatitis" en "disfunctie van de sfincter van Oddi" reeds in rubriek 4.8 zijn opgenomen met een andere frequentie, dient de bestaande frequentie te worden gehandhaafd.

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd aan de standaardbehandeling (SOC) van gastro-intestinale aandoeningen met een frequentie "niet bekend":

pancreatitis

of wanneer pancreatitis al is vermeld in verband met patiënten met een voorgeschiedenis van cholecystectomie :

pancreatitis, waaronder acute pancreatitis bij patiënten met een voorgeschiedenis van cholecystectomie.

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd aan de standaardbehandeling voor lever- en galaandoeningen met een frequentie "niet bekend":

disfunctie van de sfincter van Oddi

Bijsluiter

- Rubriek 2

De bestaande tekst op de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst, die waar nodig vetgedrukt en onderstreept is.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

[...]

Neem contact op met uw arts als u hevige pijn in uw bovenbuik krijgt die mogelijk uitstraalt naar de rug, of als u last krijgt van misselijkheid, overgeven of koorts. Dit kunnen namelijk verschijnselen zijn van een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) en de galwegen.

- Rubriek 4.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Niet bekend (de frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

Verschijnselen die samenhangen met een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) en **de galwegen** (een probleem met een klep in de darmen, bekend als disfunctie van de sfincter van Oddi), zoals hevige pijn in de bovenbuik die mogelijk uitstraalt naar de rug, misselijkheid, **overgeven** of koorts.

Onbedoelde blootstelling en opslag op een veilige plaats.

Bijsluiter

- Rubriek 5.

Waar moet je <productnaam> bewaren?

[...]

De volgende informatie moet worden toegevoegd. Als er al tekst is met betrekking tot aanbevelingen voor opslag (bijvoorbeeld over temperatuur of afgesloten ruimte), voeg de nieuwe tekst dan direct boven of direct onder de bestaande informatie toe, al naar gelang van toepassing.

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en goed afsluitbare plaats, buiten het bereik van anderen. Het kan ernstige schade toebrengen aan en zelfs dodelijk zijn voor mensen voor wie dit middel niet bedoeld is.

Bijlage III

Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	maart 2026, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	10 mei 2026
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	9 juli 2026