

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

Gezien de beschikbare gegevens over **het risico op opiaatgebruiksstoornis** uit de literatuur en spontane meldingen, en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in andere productinformatie over producten die opioïden bevatten, is het gerechtvaardigd de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8 van de SPC bij te werken om de etikettering met betrekking tot het risico op geneesmiddelafhankelijkheid/geneesmiddelmisbruik te versterken door toevoeging van negatieve gevolgen van opiaatgebruiksstoornissen en vastgestelde risicofactoren in overeenstemming met reeds voor andere opioïden ingevoerde formuleringen, en om de duur van de behandeling te beperken.

Gezien de beschikbare literatuurgegevens over **centrale slaapapneu (CSA)** en een mogelijk klasse-effect van opioïden, dient in rubriek 4.4 een waarschuwing te worden opgenomen om op het risico op centrale slaapapneu bij gebruik van codeïne te wijzen.

Gezien de beschikbare literatuurgegevens over **hyperalgesie**, wordt een update van rubriek 4.4 van de SPC gerechtvaardigd geacht om te waarschuwen voor het risico op hyperalgesie bij gebruik van codeïne.

Gezien de beschikbare literatuurgegevens over de interactie tussen opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in de productinformatie over andere opioïden bevattende middelen, is het gerechtvaardigd rubriek 4.5 van de SPC bij te werken om te attenderen op **interacties met gabapentinoïden**.

Gezien de beschikbare post-marketing meldingen en literatuurgegevens over codeïne wordt een causaal verband tussen combinatiepreparaten en **pancreatitis/sfincter van Oddi disfunctie** ten minste redelijkerwijs mogelijk geacht en moet rubriek 4.8 van de SPC dienovereenkomstig worden bijgewerkt en moet een waarschuwing worden ingevoegd in rubriek 4.4.

Gezien de beschikbare post-marketing meldingen en literatuurgegevens over acetylsalicylzuur wordt een causaal verband tussen acetylsalicylzuur bevattende combinatiepreparaten en **Kounis-syndroom** ten minste redelijkerwijs mogelijk geacht en moet rubriek 4.8 van de SPC dienovereenkomstig worden bijgewerkt en moet een waarschuwing worden ingevoegd in rubriek 4.4.

Gezien de beschikbare post-marketing meldingen over risico's van **intoxicatie bij kinderen door onbedoelde inname**, dient de bijsluiter dienovereenkomstig te worden gewijzigd om te benadrukken dat het middel op een veilige en afgesloten plaats moet worden bewaard.

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 cafeïne/codeïne/paracetamol/propyfenazon, acetylsalicylzuur/cafeïne/codeïne/paracetamol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) cafeïne/codeïne/paracetamol/propyfenazon, acetylsalicylzuur/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 van 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 dienen te worden opgenomen in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Opiaatgebruiksstoornissen

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Wijze van toediening

...

Doelen en stopzetting van de behandeling

Vóór aanvang van de behandeling met [productnaam] dienen in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie – met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling – en een plan voor stopzetting van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtsnoeren voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt niet meer met codeïne hoeft te worden behandeld, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Bij uitblijven van adequate pijnbeheersing moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Behandelingsduur

Als in de bestaande tekst een maximale gebruiksduur wordt gespecificeerd, dient de volgende formulering hieraan te worden toegevoegd in plaats van deze te vervangen.

[Productnaam] mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

- Rubriek 4.4

De bestaande waarschuwing dient als volgt te worden gewijzigd (de bestaande formulering van de desbetreffende waarschuwing dient zo nodig te worden vervangen door de volgende alinea):

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals [productnaam] kunnen tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornissen optreden. Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot opiaatgebruiksstoornis. Een hogere dosering en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op opiaatgebruiksstoornis verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [productnaam] kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder een stoornis in het gebruik van alcohol), huidige tabaksgebruikers of patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen) lopen een verhoogd risico op opiaatgebruiksstoornis.

Voor aanvang van de behandeling met [productnaam] alsook tijdens de behandeling zelf dienen met de patiënt behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling dient de patiënt ook te worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van opiaatgebruiksstoornis. Patiënten dient te

worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts als deze tekenen zich voordoen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. voortijdige aanvraag van herhaalrecepten). Hiertoe behoort de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van opiaatgebruiksstoornis dient raadpleging van een verslavingsspecialist te worden overwogen.

- Rubriek 4.8

De volgende alinea dient te worden toegevoegd onder de tabel of beschrijving waarin de bijwerkingen worden samengevat:

Geneesmiddelfafhankelijkheid

Herhaald gebruik van [productnaam] kan zelfs bij therapeutische doses tot geneesmiddelfafhankelijkheid leiden. Het risico op geneesmiddelfafhankelijkheid kan variëren naargelang van de individuele risicofactoren van de patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

De bestaande formulering van de desbetreffende waarschuwing dient zo nodig te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte tekst.

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

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

Herhaald gebruik van opiaten kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder werkzaam wordt (u raakt eraan gewend; dit wordt ook wel 'tolerantie' genoemd). Herhaald gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, met levensbedreigende overdosering als mogelijk gevolg. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen bij een hogere dosering en een langer gebruik.

Afhankelijkheid of verslaving kan u het gevoel geven dat u het niet meer onder controle heeft hoeveel geneesmiddel u gebruikt of hoe vaak u het gebruikt.

Het risico om afhankelijk of verslaafd te worden varieert van persoon tot persoon. U loopt mogelijk een groter risico om afhankelijk te worden van [productnaam], of eraan verslaafd te raken, als:

- u of iemand in uw familie ooit misbruik heeft gemaakt of afhankelijk is geweest van alcohol, receptgeneesmiddelen of illegale drugs ('verslaving');

- u rookt;

- u ooit stemmingsproblemen heeft gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere psychische stoornissen door een psychiater bent behandeld.

Als u een van de volgende tekenen opmerkt terwijl u [productnaam] gebruikt, kan dit erop wijzen dat u afhankelijk of verslaafd bent geraakt:

- u heeft de behoefte het geneesmiddel langer te gebruiken dan uw arts u heeft geadviseerd;
- u heeft de behoefte meer te gebruiken dan de aanbevolen dosis;
- u kunt het gevoel hebben dat u het geneesmiddel moet blijven gebruiken, zelfs als het niet helpt om uw <pijn> <of> <koorts> te verlichten;
- u gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld om 'kalm te blijven' of om 'u te helpen slapen';
- u heeft herhaaldelijk vruchteloos geprobeerd om te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel of om het gebruik ervan onder controle te krijgen;
- wanneer u stopt met het gebruik van het geneesmiddel, voelt u zich onwel, en u voelt zich beter wanneer u het geneesmiddel weer gaat gebruiken ('ontwenningssverschijnselen').

Als u een van deze tekenen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat het beste behandeltraject voor u is, en om te bepalen wanneer u het beste kunt 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>> <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>.>

<De aanbevolen dosis is ...>

Voor aanvang van de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens 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 moet stoppen met het gebruik van het middel (zie ook 'Als u stopt met het innemen van dit middel').

Als in de bestaande tekst een maximale gebruiksduur wordt gespecificeerd, dient de volgende formulering hieraan te worden toegevoegd in plaats van deze te vervangen.

[Productnaam] moet zo kort mogelijk worden gebruikt om de symptomen te verlichten.

Wijzigingen die dienen te worden opgenomen in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Centrale slaapapneu

Indien er nog geen vergelijkbare formulering is opgenomen in de productinformatie voor combinatiepreparaten die codeïne bevatten, wordt aanbevolen daarin de volgende wijzigingen aan te brengen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het verhoogde risico op CSA bij

opioïdengebruik is dosisafhankelijk. Overweeg bij patiënten die tekenen van CSA vertonen de totale opioïddosering te verlagen.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Dit middel kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals adempauzes tijdens de slaap (slaapapneu) en een lage hoeveelheid zuurstof in het bloed (slaapgerelateerde hypoxemie). De verschijnselen kunnen onder andere bestaan uit adempauzes tijdens de slaap, 's nachts wakker worden door kortademigheid, moeite om door te slapen of overmatige slaperigheid overdag. Als u of iemand anders deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan besluiten om de dosis te verlagen.

Wijzigingen die dienen te worden opgenomen in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Hyperalgesie

Indien er nog geen vergelijkbare formulering is opgenomen in de productinformatie voor combinatiepreparaten die codeïne bevatten, wordt aanbevolen daarin de volgende wijzigingen aan te brengen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Net als bij andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijnbeheersing als reactie op een verhoogde dosis codeïne de mogelijkheid van opioïdgeïnduceerde hyperalgesie worden overwogen. Een dosisverlaging of beoordeling van de behandeling kan aangewezen zijn.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw <arts><,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige> als u last krijgt van een van de volgende symptomen terwijl u dit middel <gebruikt><inneemt>.

U heeft pijn of een verhoogde gevoeligheid voor pijn (hyperalgesie) die niet minder wordt bij een hogere dosering van uw geneesmiddel.

Wijzigingen die dienen te worden opgenomen in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Interactie tussen het geneesmiddel en gabapentinoïden

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

De volgende interactie dient te worden toegevoegd: Als in rubriek 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken al een identieke formulering is opgenomen als 'Gelijktijdig gebruik van dit middel met [...] kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.', kan de nieuwe voorgestelde tekst (d.w.z. 'gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline)') aan de bestaande zin worden toegevoegd. Als in rubriek 4.5 van de samenvatting van de productkenmerken nog geen identieke formulering als in de vorige zin is opgenomen, kan de nieuwe voorgestelde zin worden toegevoegd direct na een bestaande formulering over interactie met andere centraal werkende geneesmiddelen die zou kunnen resulteren in een versterking van de effecten op het centrale zenuwstelsel (bijv. direct na 'Bij gelijktijdig gebruik van dit middel en andere centraal werkende geneesmiddelen, waaronder alcohol, dient rekening te worden gehouden met een versterking van de effecten op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8).').

Gelijktijdig gebruik van dit middel met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken [...], en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

- Rubriek 2

Toe te voegen aan een bestaande opsomming in de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' (bijv. met het kopje 'Gebruikt u naast <productnaam> nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.' (of een vergelijkbare tekst) dan wel 'Het risico op bijwerkingen neemt toe als u ook andere geneesmiddelen gebruikt' (of een vergelijkbare tekst).)

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast <productnaam> nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

Wijzigingen die dienen te worden opgenomen in de relevante rubrieken van de productinformatie(nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Pancreatitis en sfincter van Oddi disfunctie

Samenvatting van de productkenmerken

De bestaande formulering van de desbetreffende waarschuwing dient zo nodig te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte tekst.

- Rubriek 4.4

Lever- en galaandoeningen

Codeïne kan disfunctie en spasmen van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op galwegsymptomen en pancreatitis toeneemt. Daarom moet bij patiënten met pancreatitis en galwegziekten voorzichtigheid worden betracht bij de toediening van producten die codeïne bevatten.

- Rubriek 4.8

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

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Maagdarmstelselaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

pancreatitis

of voor combinatiepreparaten waar pancreatitis al staat vermeld:

'pancreatitis, **met inbegrip van acute pancreatitis** bij patiënten die een cholecystectomie hebben ondergaan'

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Lever- en galaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

sfincter van Oddi disfunctie

Bijsluiter

- Rubriek 2

De bestaande formulering van de desbetreffende waarschuwing dient zo nodig te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte tekst.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[...]

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

- Rubriek 4

Andere mogelijke bijwerkingen:

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Verschijnselen die verband houden met ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) en de galwegen (sfincter van Oddi disfunctie, een aandoening die een klep in de darmen aantast), bijv. ernstige pijn in de bovenbuik die mogelijk uitstraalt naar de rug, misselijkheid, overgeven of koorts.

Wijzigingen die dienen te worden opgenomen in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Kounis-syndroom

Indien er nog geen vergelijkbare formulering is opgenomen in de productinformatie voor combinatiepreparaten die acetylsalicylzuur bevatten, wordt aanbevolen daarin de volgende wijzigingen aan te brengen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~).

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire bijwerkingen

(...)

Er zijn gevallen van Kounis-syndroom gemeld bij patiënten die werden behandeld met producten die acetylsalicylzuur bevatten. Het Kounis-syndroom wordt gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen die het gevolg zijn van een allergische of overgevoeligheidsreactie die gepaard gaat met verstopping van coronaire slagaders en mogelijk leidt tot myocardinfarct.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Hartaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

Kounis-syndroom

Bijsluiter

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Wanneer mag u dit medicijn niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Bij gebruik van acetylsalicylzuur zijn tekenen gemeld van een allergische reactie op dit geneesmiddel, waaronder ademhalingsproblemen, zwelling van het gezicht en de keel (angio-oedeem), pijn op de borst. Stop onmiddellijk met het gebruik van dit middel en neem onmiddellijk contact op met uw arts of medische hulpdiensten als u een van deze tekenen opmerkt.

- Rubriek 4

Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Pijn op de borst, wat een teken kan zijn van het zogeheten Kounis-syndroom, een potentieel ernstige allergische reactie.

Wijzigingen die dienen te worden opgenomen in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Onbedoelde inname en bewaring op een veilige en afgesloten plaats

Bijsluiter

- Rubriek 5

Hoe bewaart u dit middel?

[...]

De volgende informatie dient te worden toegevoegd. Als er bestaande tekst met betrekking tot aanbevelingen voor de bewaring (bijv. met betrekking tot temperatuur of afgesloten ruimte) is, voeg dan de nieuwe tekst direct boven of direct onder de bestaande informatie toe.

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en afgesloten plaats die niet toegankelijk is voor anderen. Het middel kan ernstige schade veroorzaken en dodelijk zijn bij gebruik door personen voor wie het niet bedoeld is.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2026, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	15 maart 2026
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14 mei 2026