

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 codeïne, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

- a) Gezien de beschikbare literatuurgegevens over **het risico op opiaatgebruiksstoornis (opioid use disorder – OUD)** en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in de productinformatie over andere opioïdbevattende middelen zoals tramadol en codeïne/ibuprofen, is een actualisering van de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) gerechtvaardigd om de etiketinformatie over het risico op afhankelijkheid/misbruik van het geneesmiddel te versterken door toevoeging van de negatieve gevolgen van een opiaatgebruiksstoornis en toevoeging van de vastgestelde risicofactoren, in bewoordingen die reeds voor andere opioïden worden gebruikt, alsook door aan te bevelen om vóór aanvang van de behandeling met codeïne een geneesmiddelenstrategie vast te stellen die de duur van de behandeling beperkt. De formulering over de vaststelling van de behandelingsstrategie wordt niet relevant geacht voor middelen met hoest als enige indicatie, vanwege de inherent beperkende aard van de aandoening en de geringere kans van langdurig gebruik.
- b) Gezien de beschikbare literatuurgegevens over **centrale slaapapneu (CSA)** en een mogelijk klasse-effect van opioïden moet in rubriek 4.4 een waarschuwing worden gewijzigd om het risico op centrale slaapapneu bij gebruik van codeïne te beschrijven.
- c) Gezien de beschikbare literatuurgegevens over **hyperalgesie** wordt een actualisering van rubriek 4.4 van de SPC gerechtvaardigd geacht om te waarschuwen voor het risico op hyperalgesie bij gebruik van codeïne.
- d) 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 opioïdbevattende middelen, is een actualisering van rubriek 4.5 van de SPC gerechtvaardigd om **interacties met gabapentinoïden** weer te geven.
- e) Gezien de beschikbare gegevens over **pancreatitis** en **sfincter van Oddi-disfunctie** die terug te vinden zijn in de literatuur en voortvloeien uit spontane meldingen, waarbij er in sommige gevallen sprake was van een nauw temporeel verband, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, wordt een causaal verband tussen codeïne en pancreatitis/sfincter van Oddi-disfunctie ten minste als een redelijke mogelijkheid beschouwd. Daarom moet de productinformatie dienovereenkomstig worden gewijzigd en is een actualisering van de rubrieken 4.4 en 4.8 gerechtvaardigd.
- f) Gezien de beschikbare meldingen van gevallen na het in de handel brengen over risico's van **onbedoelde blootstelling (pediatrische intoxicatie)**, dient de bijsluiter dienovereenkomstig te worden gewijzigd om te benadrukken dat het middel op een veilige en beveiligde plaats moet worden bewaard.

De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

Rubriek 2 van de bijsluiter wordt bijgewerkt door toevoeging een **omkaderde waarschuwing** over de aard van het opioïdbevattende middel en het risico op afhankelijkheid en verslaving (alle middelen).

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

Opiaatgebruiksstoornissen

[voor middelen met hoest als enige indicatie]

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Wijze van toediening

...

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 te worden vervangen door de volgende alinea, voor zover van toepassing):

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals [productnaam] kunnen tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornissen (*opioid use disorders* – OUD's) optreden. Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot OUD's. Een hogere dosering en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op OUD's verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [productnaam] kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (bij ouders of broers/zussen) van middelengebruiksstoornissen (waaronder alcoholgebruiksstoornis), huidige tabaksgebruikers of patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische aandoeningen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen) lopen een verhoogd risico op OUD's.

De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van de risico's en tekenen van OUD's, zoals beschreven in de bijsluiter. Als deze tekenen zich voordoen, dient de patiënt contact op te nemen met hun arts.

Bij patiënten die tekenen en symptomen van OUD ervaren en/of drugszoekend gedrag vertonen, kan beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen) en raadpleging van een verslavingsspecialist noodzakelijk zijn.

- Rubriek 4.8

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

Geneesmiddelafhankelijkheid

Herhaald gebruik van [productnaam] kan zelfs bij therapeutische doses tot geneesmiddelafhankelijkheid leiden. Het risico op geneesmiddelafhankelijkheid 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 te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte tekst, voor zover van toepassing.

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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 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 geen controle meer heeft over hoeveel geneesmiddel u moet gebruiken of hoe vaak u het moet gebruiken.

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, geneesmiddelen op voorschrift of illegale drugs ('verslaving');**
- **u rookt;**
- **u ooit stemmingsproblemen heeft gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere psychische aandoeningen door een psychiater bent behandeld.**

Als u een van de volgende verschijnselen 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 dit niet helpt om uw hoest 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 tevergeefs 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').

Is een van deze verschijnselen op u van toepassing? Neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat het beste behandeltraject voor u is, 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>.>

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 en niet langer dan nodig is om de verschijnselen te verlichten.

Opiaatgebruiksstoornissen

[voor alle andere producten]

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, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningssverschijnselen 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).

Duur van de behandeling

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 te worden vervangen door de volgende alinea, voor zover van toepassing):

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals [productnaam] kunnen tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornissen (opioid use disorders – OUD's) optreden. Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot OUD's. Een hogere dosering en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op OUD's 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 middelengebruiksstoornissen (waaronder alcoholgebruiksstoornis), huidige tabaksgebruikers of patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische aandoeningen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen) lopen een verhoogd risico op OUD's.

Vóór 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 OUD. Als deze tekenen zich voordoen, dient de patiënt contact op te nemen met hun arts.

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 OUD 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:

Geneesmiddelafhankelijkheid

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

Bijsluiters

De bestaande formulering van de desbetreffende waarschuwing dient te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte tekst, voor zover van toepassing.

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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 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 geen controle meer heeft over hoeveel geneesmiddel u moet gebruiken of hoe vaak u het moet gebruiken.

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, geneesmiddelen op recept of illegale drugs ('verslaving');**
- **u rookt;**
- **u ooit stemmingsproblemen heeft gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere psychische aandoeningen door een psychiater bent behandeld.**

Als u een van de volgende verschijnselen 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> <hoest> 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 tevergeefs 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').**

Is een van deze verschijnselen op u van toepassing? Neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat het beste behandeltraject voor u is, waaronder het antwoord op de vragen 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>.>

Vóór 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 en niet langer dan nodig is om de verschijnselen te verlichten.

Centrale slaapapneu

Indien een soortgelijke formulering nog niet is ingevoerd, worden de volgende wijzigingen in de productinformatie van codeïnebevattende geneesmiddelen aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~).

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden 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

[Productnaam] kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals slaapapneu (adempauzes tijdens de slaap) en slaapgerelateerde hypoxemie (een lage hoeveelheid zuurstof in het bloed). De klachten 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 klachten opmerkt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan overwegen de dosis te verlagen.

Hyperalgesie

Indien een soortgelijke formulering nog niet is ingevoerd, worden de volgende wijzigingen in de productinformatie van codeïnebevattende geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van pijn aanbevolen (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 ervaart pijn of een verhoogde gevoeligheid voor pijn (hyperalgesie) die niet reageert op een hogere dosering van dit geneesmiddel.**

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 'Het gelijktijdige 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 onderdrukte ademhaling, 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)

Lever- en galaandoeningen, pancreatitis en sfincter van Oddi-disfunctie

Samenvatting van de productkenmerken

De bestaande formulering van de desbetreffende waarschuwing dient te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte tekst, voor zover van toepassing.

- Rubriek 4.4

Lever- en galaandoeningen

Codeïne kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op galwegsymptomen en pancreatitis toeneemt. Codeïne moet daarom met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.

- 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 'Maagdarmsstelselaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

pancreatitis

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 te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte tekst, voor zover van toepassing.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[...]

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

- Rubriek 4

Andere mogelijke bijwerkingen:

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

Klachten die verband houden met ontsteking van de alveesklier (pancreatitis) en het galwegsysteem (een probleem met een klep in de darmen dat sfincter van Oddi-disfunctie wordt genoemd), bijvoorbeeld hevige pijn in de bovenbuik die mogelijk uitstraalt naar de rug, misselijkheid, braken of koorts.

Onbedoelde blootstelling en bewaring op een veilige en goed afsluitbare 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, voor zover van toepassing.

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en goed afsluitbare plaats waar anderen er niet bij kunnen. Het middel kan ernstige schade veroorzaken bij en dodelijk zijn voor mensen wanneer het niet voor hen bedoeld is.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	30 november 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	29 januari 2026