

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/ibuprofen heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

- Gezien de beschikbare casusrapporten en literatuurgegevens uit de fase na het in handel brengen over **het risico op geneesmiddelaafhankelijkheid/geneesmiddelmisbruik**, en rekening houdend met reeds aanwezige waarschuwingen in andere productinformaties over opioïde bevattende producten zoals tramadol, is een update van rubriek 4.2, 4.4 en 4.8 van de SmPC gerechtvaardigd om de etikettering met betrekking tot het risico op geneesmiddelaafhankelijkheid/geneesmiddelmisbruik te versterken door vastgestelde negatieve gevolgen van een opiaatgebruiksstoornis en risicofactoren toe te voegen in overeenstemming met reeds voor andere opioïden geïmplementeerde formuleringen, en door aan te raden een geneesmiddelstrategie vast te stellen alvorens met codeïne te starten om de duur van de behandeling te beperken.
- 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 het gebruik van codeïne te beschrijven.
- 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 het gebruik van codeïne.
- Gezien de beschikbare casusrapporten en literatuurgegevens uit de fase na het in de handel brengen voor ibuprofen wordt een oorzakelijk verband tussen codeïne/ibuprofen en het **Kounis-syndroom** als op zijn minst een redelijke mogelijkheid beschouwd en moet rubriek 4.8 van de SPC dienovereenkomstig worden bijgewerkt, evenals een waarschuwing in rubriek 4.4.
- Gezien de beschikbare casusrapporten uit de fase na het in de handel brengen over de risico's op **pediatrische intoxicatie** moet de bijsluiter dienovereenkomstig worden gewijzigd om te benadrukken dat het noodzakelijk is om de combinatieproducten met een vaste dosis op een veilige en afgesloten plaats te bewaren.
- Gezien de beschikbare literatuurgegevens over de geneesmiddelinteractie tussen opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) en rekening houdend met de reeds aanwezige waarschuwingen in andere productinformaties van opioïde bevattende producten is een update van rubriek 4.5 van de SPC gerechtvaardigd om de **geneesmiddelinteracties met gabapentinoïden** weer te geven.
- Gezien de beschikbare gegevens over **pancreatitis/disfunctie van de sfincter van Oddi** uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, wordt een oorzakelijk verband tussen codeïne en pancreatitis/disfunctie van de sfincter van Oddi op zijn minst als een redelijke mogelijkheid beschouwd en moet de productinformatie dienovereenkomstig 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 codeïne/ibuprofen is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) codeïne/ibuprofen 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~~)

Opiaatgebruiksstoornissen

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

De volgende vermelding <in geval van een voorschrift> is van toepassing wanneer de vaste dosiscombinatie zonder voorschrift verkrijgbaar kan zijn.

Wijze van toediening

...

Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met [productnaam] moeten 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 worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling <in geval van een voorschrift> moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, om stopzetting van de behandeling 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 te voorkomen dat er ontwenningsverschijnselen optreden. Als geen adequate pijnbeheersing kan worden bereikt, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, geneesmiddelentolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling

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

- Rubriek 4.4

De reeds aanwezige waarschuwingen moeten als volgt worden aangepast (bestaande formuleringen voor de betreffende waarschuwing moeten in aanmerking worden genomen):

Geneesmiddelentolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals [productnaam] kunnen geneesmiddelentolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en een opiaatgebruiksstoornis ontstaan. Een herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot een opiaatgebruiksstoornis. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [productnaam] kan een overdosis of overlijden tot gevolg hebben.

Er zijn ernstige klinische uitkomsten, waaronder sterfgevallen, gemeld in verband met misbruik en afhankelijkheid van codeïne-ibuprofencombinaties, met name wanneer deze gedurende langere tijd en in een hogere dosis dan de aanbevolen dosis werden genomen. Er waren onder meer meldingen van gastro-intestinale perforatie, maag-darmstelselbloedingen, ernstige anemie, nierfalen, acidose van de niertubulus en ernstige hypokaliëmie geassocieerd met de ibuprofencomponent.

Patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (bij een ouder, broer of zus) van een middelengebruiksstoornis (waaronder een alcoholgebruiksstoornis), tabaksgebruikers en patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van een andere psychische stoornis (bijvoorbeeld een ernstige depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis), hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis.

Voor aanvang van de behandeling met [productnaam] en tijdens de behandeling moeten behandelingsdoelen en een plan voor stopzetting van de behandeling met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voorafgaand aan en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis, evenals de ernstige gevolgen daarvan. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als deze symptomen zich voordoen. Als wordt gestopt met het gebruik van het middel, kunnen er ontweningsverschijnselen optreden, zoals rusteloosheid en prikkelbaarheid.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van geneesmiddelfafhankelijkheid (bijvoorbeeld het voortijdig aanvragen van herhaalrecepten). Hiertoe behoort ook de beoordeling van gelijktijdige toediening van opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten die tekenen en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis vertonen, moet een consultatie met een verslavingspecialist worden overwogen.

- Rubriek 4.8

De volgende paragraaf moet worden toegevoegd onder de tabel of beschrijving waarin de bijwerkingen worden genoemd:

Geneesmiddelfafhankelijkheid

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

Bijsluiter

De reeds aanwezige formulering in de betreffende waarschuwing moet duidelijk worden weergegeven in de vorm van een omkaderde waarschuwing, bestaande tekst moet als volgt in aanmerking worden genomen.

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

Dit geneesmiddel bevat codeïne, een opiaat. Herhaald gebruik van opiaten kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder werkzaam wordt (u raakt eraan gewend, dit wordt ook wel 'tolerantie' genoemd). Een herhaald gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, met mogelijk een levensbedreigende overdosering als gevolg. Als u <productnaam> langer neemt dan de aanbevolen duur of een hogere dosis neemt dan de aanbevolen dosis, kan het risico op deze bijwerkingen toenemen en kunt u bovendien ernstige schade oplopen. ~~Deze omvatten ernstige schade aan de maag/darmen en nieren, en kan het kaliumgehalte in uw bloed zeer laag worden. Dit kan dodelijk zijn (zie rubriek 4).~~

Afhankelijkheid of verslaving kan u het gevoel geven dat u geen controle meer heeft over hoeveel geneesmiddel u moet nemen of hoe vaak u dit moet nemen.

Het risico om afhankelijk of verslaafd te worden varieert van persoon tot persoon. U heeft mogelijk een groter risico om afhankelijk van of verslaafd aan [productnaam] te worden als:

- u of iemand in uw familie ooit alcohol, geneesmiddelen op voorschrift of illegale drugs heeft misbruikt of ervan afhankelijk is geweest ('verslaving');

- u rookt;

- u ooit stemmingsproblemen hebt gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of onder behandeling bent geweest van een psychiater voor een andere psychische aandoening.

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

– U heeft de behoefte het geneesmiddel langer te nemen dan uw arts u heeft geadviseerd.

– U heeft de behoefte meer te nemen dan de aanbevolen dosis.

- U kunt het gevoel hebben dat u het geneesmiddel moet blijven nemen, ook al helpt het niet om uw pijn 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 het geneesmiddel of om het gebruik van het geneesmiddel onder controle te krijgen.

– Als u stopt met het nemen van het geneesmiddel, voelt u zich niet goed, en u voelt zich beter als u het geneesmiddel weer gaat nemen ('ontwenningssymptomen').

Is een van deze tekenen op u van toepassing? Neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat het beste behandeltraject voor u is, wanneer een goed moment is om te stoppen met het innemen van dit geneesmiddel 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?

De volgende vermelding <als [productnaam] aan u is voorgeschreven> is van toepassing wanneer de vaste dosiscombinatie zonder voorschrift verkrijgbaar kan zijn.

<<Gebruik><neem> dit geneesmiddel altijd precies< in> 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 dosering is...>

<Als [productnaam] aan u is voorgeschreven: >Voordat u start met 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 hoe lang u dit middel moet innemen, wanneer u contact moet opnemen met uw arts en wanneer u moet stoppen met het innemen van dit middel (zie ook Als u stopt met het innemen van dit middel).

Centrale slaapapneu

Als er nog geen vergelijkbare formulering is geïmplementeerd, wordt aangeraden de volgende wijzigingen aan te brengen in de productinformatie van geneesmiddelen die codeïne/ibuprofen bevatten (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, geschrapte tekst doorgehaald).

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centraleslaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxie. Opioïdengebruik verhoogt het risico op CSAS op een dosisafhankelijke wijze. Overweeg de totale opioïdendosis te verlagen bij patiënten die CSAS vertonen.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

[Productnaam] kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals slaapapneu (de ademhaling stopt kort tijdens het slapen) en slaapgerelateerde hypoxie (te weinig zuurstof in het bloed). De klachten kunnen onder andere bestaan uit het kort stoppen van de ademhaling tijdens het slapen, 's nachts wakker worden door kortademigheid, moeilijkheden om in slaap te blijven of extreme slaperigheid overdag. Neem contact op met uw arts als u of iemand anders deze klachten opmerkt. Uw arts kan besluiten uw dosis te verlagen.

Hyperalgesie

Als er nog geen vergelijkbare formulering is geïmplementeerd, wordt aangeraden de volgende wijzigingen aan te brengen in de productinformatie van geneesmiddelen die codeïne/ibuprofen bevatten (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, geschrapte tekst doorgehaald).

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Net als bij andere opioïden moet bij onvoldoende pijnstilling als reactie op een verhoogde dosis codeïne de mogelijkheid van door opioïden geïnduceerde hyperalgesie worden overwogen. Een dosisverlaging of herziening 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 een van de volgende klachten ervaart tijdens het <gebruiken> <innemen> van dit middel:

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

Kounis-syndroom

Als er nog geen vergelijkbare formulering is geïmplementeerd, wordt aangeraden de volgende wijzigingen aan te brengen in de productinformatie van geneesmiddelen die codeïne/ibuprofen bevatten (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, geschrapte tekst doorgehaald).

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

(...)

Er zijn gevallen van het Kounis-syndroom gemeld bij patiënten die werden behandeld met producten die ibuprofen bevatten, zoals [productnaam]. Het Kounis-syndroom is gedefinieerd als cardiovasculaire symptomen secundair aan een allergische reactie of overgevoeligheidsreactie die gepaard gaan met een vernauwing van de kransslagaders en mogelijk kunnen leiden tot een myocardinfarct.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse Hartaandoeningen met een frequentie "niet bekend":

Kounis-syndroom

Bijsluiter

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

Er zijn tekenen van een allergische reactie op dit geneesmiddel gemeld met betrekking tot ibuprofen, waaronder ademhalingsproblemen, zwelling van het gezicht en de hals (angio-oedeem) en pijn op de borst. Stop onmiddellijk met het innemen van [productnaam] en neem onmiddellijk contact op met uw arts of de medische hulpdiensten als u last krijgt van een van deze klachten.

- Rubriek 4

Mogelijke bijwerkingen

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

Pijn op de borst; dit kan een verschijnsel zijn van een mogelijk ernstige allergische reactie die het Kounis-syndroom wordt genoemd.

Onbedoelde blootstelling en opslag op een veilige en afgesloten plaats

Bijsluiter

- Rubriek 5.

Waar moet u dit middel bewaren?

[...]

De volgende informatie moet worden toegevoegd. Als er al tekst staat met betrekking tot aanbevelingen voor opslag (bijvoorbeeld wat betreft temperatuur of een afgesloten locatie), moet de nieuwe tekst direct boven of direct onder de bestaande informatie worden gezet, al naargelang het geval.

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en afgesloten plaats, waar andere mensen er niet bij kunnen. Het kan ernstig schade toebrengen aan en dodelijk zijn voor mensen voor wie dit middel niet is bedoeld.

Geneesmiddelinteractie met gabapentinoïden

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

Er moet als volgt een geneesmiddelinteractie worden toegevoegd: Als er al een formulering is opgenomen in rubriek 4.5 van de SmPC die identiek is aan "Gelijktijdig gebruik van <product> met [...] kan leiden tot een onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.", kan de nieuw voorgestelde tekst (te weten "gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline)") worden toegevoegd aan de reeds aanwezige zin. Als er nog geen identieke formulering als in de vorige zin is opgenomen in rubriek 4.5 van de SmPC, kan de nieuw voorgestelde zin direct na een eventuele aanwezige formulering over de interactie met andere centraal werkende geneesmiddelen die tot een potentiëring van effecten van het centrale zenuwstelsel kunnen leiden, worden toegevoegd (bijvoorbeeld direct na "Bij gelijktijdig gebruik van <product> en andere centraal werkende geneesmiddelen, waaronder alcohol, moet rekening worden gehouden met een potentiëring van effecten van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8).").

Gelijktijdig gebruik van <product> met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken [...], en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot een onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

- Rubriek 2

Moet worden toegevoegd aan een opsommingslijst die al aanwezig is in de rubriek 'Neemt u nog andere geneesmiddelen in?' (bijvoorbeeld na de tekst "Neemt u naast <productnaam> nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker." (of een vergelijkbare tekst) of "Het risico op bijwerkingen neemt toe als u geneesmiddelen gebruikt" (of een vergelijkbare tekst).)

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast <productnaam> nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Gabapentine of pregabaline voor de behandeling van epilepsie of pijn door zenuwpijn (neuropathische pijn),

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

Samenvatting van de productkenmerken

De reeds aanwezige formulering met betrekking tot de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst en worden onderstreept en vetgedrukt als dat passend is.

- Rubriek 4.4

Lever- en galaandoeningen

Codeïne kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op symptomen van de galwegen en pancreatitis toeneemt. Daarom moet codeïne/ibuprofen met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met pancreatitis of een aandoening van de galwegen.

- Rubriek 4.8

Als de bijwerkingen 'pancreatitis' en 'disfunctie van de sfincter van Oddi' al zijn opgenomen in rubriek 4.8 met een andere frequentie, moet de aanwezige frequentie behouden blijven.

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse Maag-darmstelselaandoeningen met de frequentie "niet bekend":

pancreatitis

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse Lever- en galaandoeningen met de frequentie "niet bekend":

disfunctie van de sfincter van Oddi

Bijsluiter

- Rubriek 2

De reeds aanwezige formulering met betrekking tot de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst en worden onderstreept en vetgedrukt als dat passend is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[...]

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 eventuele 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)

Klachten die in verband worden gebracht met een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) en de galwegen (een probleem met een klep in de darmen dat bekend staat als disfunctie van de sfincter van Oddi), bijvoorbeeld hevige pijn in de bovenbuik die mogelijk uitstraalt naar de rug, misselijkheid, overgeven of koorts.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juli 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	08 september 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	07 november 2024