

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

- a) Gezien de beschikbare literatuurgegevens en spontane meldingen 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 Samenvatting van de productkenmerken gerechtvaardigd om de interactie met gabapentinoïden weer te geven.
- b) Gezien de beschikbare gegevens over **disfunctie van de sfincter van Oddi** uit de literatuur en spontane meldingen, en gelet op een aannemelijk werkingsmechanisme, wordt een causaal verband tussen codeïne/paracetamol en disfunctie van de sfincter van Oddi op zijn minst als een redelijke mogelijkheid beschouwd. Daarom moet de productinformatie dienovereenkomstig worden gewijzigd en is aanpassing van rubrieken 4.4 en 4.8 gerechtvaardigd.
- c) Gezien de beschikbare literatuurgegevens over **hyperalgesie**, en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in andere productinformatie van opioïdbevattende producten zoals codeïne, morfine en codeïne/ibuprofen, wordt aanpassing van rubriek 4.4 van de Samenvatting van de productkenmerken gerechtvaardigd geacht om te waarschuwen voor het risico op hyperalgesie bij het gebruik van codeïne.
- d) Gezien de beschikbare literatuurgegevens over **centraleslaapapneusyndroom (CSAS)** en een mogelijk klasse-effect van opioïden, moet in rubriek 4.4 een waarschuwing worden gewijzigd om het risico op CSAS bij het gebruik van codeïne te beschrijven.
- e) Gezien de beschikbare literatuurgegevens over **het risico op een opiaatgebruiksstoornis**, en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in andere productinformatie van opioïdbevattende producten zoals codeïne, tramadol en codeïne/ibuprofen, is aanpassing van rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8 van de Samenvatting van de productkenmerken gerechtvaardigd om de etikettering over het risico op geneesmiddelafhankelijkheid/geneesmiddelmisbruik aan te scherpen door het toevoegen van de negatieve gevolgen van een opiaatgebruiksstoornis en de geïdentificeerde risicofactoren in overeenstemming met de tekst die al voor andere opioïden is geïmplementeerd, en door aan te bevelen om een geneesmiddelenstrategie vast te stellen voordat met het gebruik van codeïne wordt begonnen om de duur van de behandeling te beperken.
- f) Gezien de beschikbare literatuurgegevens en spontane meldingen over het **risico op onbedoelde blootstelling (pediatrische intoxicatie)**, moet de bijsluiter dienovereenkomstig worden aangepast om te benadrukken dat het product op een veilige en afgesloten plaats moet worden bewaard.

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

De bijsluiter wordt dienovereenkomstig gewijzigd.

Wijzig rubriek 2 van de bijsluiter door een **omkaderde waarschuwing** toe te voegen over de aard van het opioïdbevattende product en het risico op afhankelijkheid en verslaving, in overeenstemming met de waarschuwing die onlangs is overeengekomen in de PSUSA-procedure voor codeïne als monocomponent (PSUSA/00000843/202501).

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

a. Geneesmiddelinteractie met gabapentinoïden

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

Er moet als volgt een interactie worden toegevoegd:

Als in rubriek 4.5 van de Samenvatting van de productkenmerken al een tekst is opgenomen die identiek is aan "Gelijktijdig gebruik van <product> met [...] kan leiden tot een onderdrukte ademhaling, 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 een dergelijke tekst nog niet is opgenomen rubriek 4.5 van de Samenvatting van de productkenmerken, kan de nieuwe voorgestelde zin direct na een eventuele bestaande tekst over de interactie met andere centraal werkende geneesmiddelen die zouden kunnen resulteren in een versterking van de effecten op het centrale zenuwstelsel, worden toegevoegd.

Er moet alleen een verwijzing naar rubriek 4.4 worden opgenomen indien een interactie die leidt tot een aanvullend effect op het centrale zenuwstelsel en respiratoire depressie ook in rubriek 4.4 wordt beschreven. Er worden geen nieuwe tekst voor rubriek 4.4 voorgesteld.

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

Bijsluiter

- Rubriek 2

Toe te voegen aan een bestaande opsommingslijst in de rubriek 'Gebruikt u nog andere medicijnen?' (bijv. met de bijgaande tekst 'Gebruikt u naast X nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker' (of een soortgelijke tekst) of 'Het risico op bijwerkingen neemt toe als u het volgende gebruikt' (of een soortgelijke tekst).)

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast X nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- **Gabapentine of pregabaline voor de behandeling van epilepsie of pijn door problemen met uw zenuwen (neuropathische pijn)**

b. Disfunctie van de sfincter van Oddi en lever- en galaandoeningen

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Er moet als volgt een waarschuwing worden toegevoegd:

De bestaande tekst van de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst en worden onderstreept en vetgedrukt waar dit passend is.

Lever- en galaandoeningen

Codeïne kan disfunctie en spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op galwegsymptomen en pancreatitis toeneemt. Daarom moet codeïne / paracetamol met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met pancreatitis of galwegaandoeningen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de SOC Lever- en galaandoeningen met de frequentie 'niet bekend':

Als de bijwerking 'disfunctie van de sfincter van Oddi' al met een andere frequentie in rubriek 4.8 is opgenomen, moet de bestaande frequentie worden gehandhaafd.

disfunctie van de sfincter van Oddi

Bijsluiter

- Rubriek 2

De bestaande tekst van de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst en worden onderstreept en vetgedrukt waar dit passend is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

[...]

Neem contact op met uw arts als u hevige pijn in uw bovenbuik krijgt die eventueel 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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

een probleem met een klep in de darmen (disfunctie van de sfincter van Oddi)

c. Hyperalgesie

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Als er nog geen vergelijkbare tekst is geïmplementeerd, wordt aangeraden de volgende wijzigingen aan te brengen in de productinformatie van geneesmiddelen die codeïne/paracetamol bevatten:

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 medicijn?

Neem contact op met uw arts of apotheker als u een van de volgende symptomen ervaart bij het <innemen> <gebruiken> van <productnaam>

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

d. Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen, waaronder centraleslaapapneusyndroom

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Er moet als volgt een waarschuwing worden toegevoegd:

De onderstaande tekst moet afzonderlijk worden weergegeven, ongeacht de reeds bestaande informatie over respiratoire depressie die wordt vermeld in de paragraaf 'Risico's in verband met gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen en verwante geneesmiddelen'.

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centraleslaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioidgebruik verhoogt het risico op CSAS op een dosisafhankelijke wijze. Overweeg de totale opioïddosis te verlagen bij patiënten die CSAS vertonen.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

[Productnaam] kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals slaapapneu (korte onderbrekingen in de ademhaling tijdens het slapen) en slaapgerelateerde hypoxie (te weinig zuurstof in het bloed). De klachten kunnen onder andere bestaan uit korte onderbrekingen in 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.

e. Opiaatgebruiksstoornis

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

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 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

Wanneer er een bestaande tekst is waarin een maximale gebruiksduur wordt gespecificeerd, moet de volgende tekst hieraan worden toegevoegd, in plaats van deze te vervangen.

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn en als er geen effectieve pijnverlichting wordt bereikt, moeten de patiënten/verzorgers worden geadviseerd om het advies van een arts in te winnen.

- Rubriek 4.4

De bestaande waarschuwing moet als volgt worden gewijzigd (de bestaande tekst van de betreffende waarschuwing moet waar nodig worden vervangen door de volgende paragraaf):

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. Patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (bij een ouder, broer of zus) van middelengebruiksstoornis (waaronder alcoholgebruiksstoornis), huidige tabaksgebruikers en patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van een andere psychische stoornis (bijvoorbeeld ernstige depressie, angst of 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 tekenen van een opiaatgebruiksstoornis. Patiënten moet worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als deze tekenen zich voordoen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (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:

Geneesmiddelafhankelijkheid

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

Bijsluiter

De bestaande tekst van de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst en worden onderstreept en vetgedrukt waar dit passend is.

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

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 mogelijk een levensbedreigende overdosering als gevolg. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen naarmate de dosis hoger is het gebruik langer duurt.

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 heeft 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 verschijnselen 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 ('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, wat 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 gebruikt u dit medicijn?

<Gebruik> <neem> dit medicijn 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>.

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).

Wanneer er een bestaande tekst is waarin een maximale gebruiksduur wordt gespecificeerd, moet de volgende tekst hieraan worden toegevoegd, in plaats van deze te vervangen.

[Productnaam] moet worden gebruikt gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de klachten te verlichten. Als er tijdens het gebruik van het middel geen effectieve pijnverlichting wordt bereikt, moet u het advies van een arts inwinnen.

f. Onbedoelde blootstelling en opslag op een veilige en afgesloten plaats

Bijsluiter

- Rubriek 5.

Waar moet u dit medicijn bewaren?

[...]

De volgende informatie moet worden toegevoegd. Als er al een bestaande tekst is met aanbevelingen voor opslag (bijv. wat betreft temperatuur of een afgesloten locatie), moet de nieuwe tekst direct boven of direct onder de bestaande informatie worden toegevoegd, afhankelijk van wat het meest geschikt is.

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en goed afsluitbare 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.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	28 december 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	26 februari 2026