

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

Gezien de beschikbare casusrapporten na het in de handel brengen voor de monocomponent (tramadol) en literatuurgegevens over het risico op geneesmiddelafhankelijkheid/geneesmiddelmisbruik en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in andere productinformatie over opioïdenbevattende producten, is de leidende lidstaat van mening dat aanpassing van de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8 van de SPC gerechtvaardigd is om de etikettering over het risico op geneesmiddelafhankelijkheid/geneesmiddelmisbruik te versterken door de toevoeging van negatieve gevolgen van **opiaatgebruiksstoornis** en risicofactoren die zijn vastgesteld in overeenstemming met de formuleringen die al voor andere opioïden zijn geïmplementeerd (*hydromorfon* PSUSA/00001686/202411, *tapentadol* PSUSA/00002849/202411, codeïne/ibuprofen PSUSA/00000850/202312, *diamorfine* PSUSA/00001028/202411, *buprenorfine* EMEA/H/C/PSUSA/00000459/202309). Aanpassing van rubriek 5 van de bijsluiter is gerechtvaardigd om de bewaarcondities bij te werken/te verduidelijken in overeenstemming met eerdere PSUSA voor tramadol (procedurenr.: PSUSA/00003002/202306).

In het licht van de beschikbare literatuurgegevens over de interactie tussen opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in andere productinformaties over opioïdenbevattende producten, is de leidende lidstaat van mening dat aanpassing van rubriek 4.5 van de SPC gerechtvaardigd is om **interacties met gabapentinoïden** weer te geven.

Daarnaast heeft het PRAC, gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur en spontane meldingen voor de monocomponent (dexketoprofen) over het **Kounis-syndroom** en **fixed-drug eruption**, geconcludeerd dat de productinformatie van producten die dexketoprofen bevatten, moet worden gewijzigd (procedure nr.: PSUSA/00000997/202410).

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

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor dexketoprofen / tramadol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) dexketoprofen / tramadol 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)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Wijze van toediening

...

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met [productnaam] wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met inbegrip van de duur van de behandeling en de behandeldoelen, en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te beoordelen, stopzetting te overwegen en indien nodig de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met [productnaam] nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbeheersing moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden gewijzigd (de bestaande tekst over het betreffende onderwerp moet, indien van toepassing, worden vervangen door de volgende paragraaf):

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals [productnaam] kunnen tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornis ontstaan. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontstaan van opiaatgebruiksstoornis vergroten. Problematisch gebruik of opzettelijk misbruik van [productnaam] kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico op het ontstaan van opiaatgebruiksstoornis is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (bij ouders of broers en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholgebruiksstoornissen), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met [productnaam] wordt gestart en tijdens de behandeling moeten de behandeldoelen en een stopzettingsplan 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 tekenen van opiaatgebruiksstoornis. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts indien deze tekenen zich voordoen.

Patiënten zullen moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijvoorbeeld te vroege verzoeken om een herhaalrecept). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van opiaatgebruiksstoornis moet overleg met een verslavingsspecialist worden overwogen.

De volgende waarschuwing moet worden toegevoegd:

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

(...)

Er zijn gevallen gemeld van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met dexketoprofen. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie die gepaard gaat met vernauwing van de kransslagaders en die mogelijk kan leiden tot een myocardinfarct.

- Rubriek 4.5

Het gelijktijdige gebruik van opioïden met sedativa zoals **gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline)**, benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen ~~vergroot het risico op~~ **kan** leiden tot ~~sedatie~~, ademhalingsdepressie, **hypotensie, diepe sedatie**, coma ~~en of~~ overlijden als gevolg van een additief sederend effect op het centraal zenuwstelsel. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moet beperkt blijven (zie rubriek 4.4)

- Rubriek 4.8

De volgende informatie moet worden toegevoegd onder de ADR-tabel onder sub-rubriek c.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Geneesmiddelafhankelijkheid

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

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd onder de SOC Hartaandoeningen met de frequentie niet bekend:

Kounis-syndroom

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd onder de SOC Huid- en onderhuidaandoeningen met de frequentie niet bekend:

Fixed-drug eruption

Bijsluiter

- Rubriek 2

De bestaande formulering over het betreffende onderwerp moet worden vervangen door de volgende tekst, waar nodig vetgedrukt en onderstreept.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Direct onder de subtitel 'Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving' moet de volgende waarschuwing in zwart kader worden toegevoegd:

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

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

Dit geneesmiddel bevat tramadol, een opiaat. Herhaald gebruik van opiaten kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder effectief wordt (u raakt eraan gewend; dit wordt ook wel tolerantie genoemd). Herhaaldelijk gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving. Dit zou kunnen leiden tot een levensbedreigende overdosis. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen bij een hogere dosis en een langere gebruiksduur.

Afhankelijkheid of verslaving kan ervoor zorgen dat u het gevoel heeft dat u niet langer de controle heeft over hoeveel geneesmiddel u moet innemen of hoe vaak u het moet innemen.

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

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

- u rookt;

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

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

- U moet het geneesmiddel langer innemen dan uw arts heeft aangeraden;

- U moet meer dan de aanbevolen dosis innemen;

- U kunt het gevoel hebben dat u uw geneesmiddel moet blijven innemen, zelfs als het uw pijn niet verlicht;

- U gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan waarvoor het is voorgeschreven, bijvoorbeeld 'om kalm te blijven' of 'om u te helpen slapen';

- U heeft herhaalde, mislukte pogingen ondernomen om te stoppen met het gebruik van het geneesmiddel of het gebruik ervan onder controle te houden;

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

Als u een of meer van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om te bespreken welk behandeltraject voor u het beste is. Daar hoort in elk geval bij dat u bespreekt wat een passend moment is om te stoppen en hoe u dat op een veilige manier kunt doen (zie rubriek 3, Als u stopt met het innemen van [productnaam]).

Kounis-syndroom

Wat u moet weten voordat u [product] inneemt

Verschijselen van een allergische reactie op dit geneesmiddel, waaronder ademhalingsproblemen, zwelling van het gezicht en de nek (angio-oedeem) en pijn op de borst zijn gemeld met dexketoprofen. Stop onmiddellijk met het gebruik van [productnaam] en neem onmiddellijk contact op met uw arts of medische spoeddienst als u een van deze verschijnselen opmerkt.

Toe te voegen aan een bestaande lijst met opsommingstekens in de rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' (bijv. met de ondertitel 'Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen' <Neemt u naast X nog andere geneesmiddelen in>, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat <gebruiken> <innemen>? Vertel dat dan uw <arts> <of> <apotheker>.' (of soortgelijk) of "Het risico op bijwerkingen neemt toe als u het volgende gebruikt" (of soortgelijk).)

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

- Rubriek 3

Hoe u [productnaam] inneemt

<<Neem> <gebruik> dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts <of apotheker> u dat heeft verteld. Neem contact op met uw <arts> <of> <apotheker> als u het niet zeker weet.>

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 [productnaam], wanneer en hoe lang u het moet innemen, wanneer u contact moet opnemen met uw arts en wanneer u er mee moet stoppen (zie ook Als u stopt met het innemen van [productnaam]).

- Rubriek 4

Stop met het gebruik van <productnaam> en raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de volgende verschijnselen opmerkt:

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

Pijn op de borst, wat kan duiden op een mogelijk ernstige allergische reactie, het Kounis-syndroom genaamd.

Fixed-drug eruption

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

Een allergische huidreactie, die 'fixed-drug eruption' wordt genoemd. Daarbij kunnen cirkelvormige of ovale rode plekken en zwellingen van de huid, blaarvorming en jeuk optreden. Ook kan de huid op de aangedane plekken donkerder worden, wat na genezing kan aanhouden. Fixed-drug eruption komt meestal op dezelfde plekken terug als u het geneesmiddel opnieuw inneemt.

- Rubriek 5.

Moet direct onder de zin "Bewaar dit geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen" worden toegevoegd:

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige, goed afsluitbare plaats waar andere mensen er niet bij kunnen. Het kan ernstige schade veroorzaken bij en dodelijk zijn voor mensen aan wie het niet is voorgeschreven.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	2 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):	1 januari 2026