

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

Opiaatgebruiksstoornis

Gezien de beschikbare gegevens in de literatuur over het risico op een opiaatgebruiksstoornis, een aannemelijk werkingsmechanisme voor pethidine en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in de productinformatie van andere producten die opioïden bevatten, is het PRAC van mening dat de bijsluiter van pethidine het risico op drugsafhankelijkheid/drugmisbruik moet benadrukken door de negatieve gevolgen van opiaatgebruiksstoornis en de risicofactoren te vermelden, en aanvullende informatie over opiaatgebruiksstoornis te verstrekken aan voorschrijvers en patiënten. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die pethidine bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Gezien de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur over slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen, een aannemelijk werkmechanisme dat wijst op een klasse-effect van opioïden dat van toepassing is op zowel de lange- als kortetermijnsituatie, en rekening houdend met de recent toegevoegde waarschuwingen voor verschillende andere opioïden, het PRAC concludeert dat de productinformatie van producten met pethidine moet worden aangepast met een waarschuwing op het risico op slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen.

Aangezien er onvoldoende gegevens specifiek voor pethidine beschikbaar zijn, is het momenteel niet nodig om de lijst met bijwerkingen (ADR's) bij te werken.

Interactie met gabapentinoïden en anticholinergica/ geneesmiddelen met anticholinerge werking

Gezien de beschikbare gegevens in de literatuur over risico's van interacties tussen gabapentinoïden en anticholinergica / geneesmiddelen met anticholinerge werking enerzijds en opioïden anderzijds, rekening houdend met de recent toegevoegde waarschuwingen voor verschillende andere opioïden en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme voor pethidine, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen pethidine en het risico op geneesmiddeleninteracties met gabapentinoïden en anticholinergica / geneesmiddelen met anticholinerge werking op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de bijsluiter van producten die pethidine bevatten, moet worden aangepast om deze interacties te vermelden.

Disfunctie van de sfincter van Oddi en lever- en galwegaandoeningen

Gezien de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur over de disfunctie van de sfincter van Oddi, een aannemelijk werkingsmechanisme dat wijst op een klasse-effect van opioïden dat zowel op de lange als korte termijn van toepassing is, en rekening houdend met de recent toegevoegde waarschuwingen voor verschillende andere opioïden, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die pethidine bevatten moet worden aangepast met een waarschuwing over het risico op disfunctie van de sfincter van Oddi, en dat voorzichtigheid geboden is bij het gebruik bij gevoelige patiëntengroepen.

Aangezien er onvoldoende gegevens specifiek voor pethidine beschikbaar zijn, is het momenteel niet nodig om de lijst met bijwerkingen (ADR's) bij te werken.

Hyperalgesie

Gezien de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur over hyperalgesie, een plausibel werkingsmechanisme dat wijst op een klasse-effect van opioïden en rekening houdend met de recent toegevoegde waarschuwingen voor verschillende andere opioïden, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten met pethidine moet worden aangepast met een waarschuwing over het risico op hyperalgesie.

Aangezien er onvoldoende gegevens specifiek voor pethidine beschikbaar zijn, is het momenteel niet nodig om de lijst met bijwerkingen (ADR's) bij te werken.

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 pethidine is de CMD(h) van mening dat de batenrisicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) pethidine 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 toegelaten geneesmiddel(en)

De volgende wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof pethidine bevatten, worden aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorstrepen~~):

Opiaatgebruiksstoornis

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Toedieningswijze

[...]

Behandelingsdoelen en stopzetting

Alvorens met de behandeling met [productnaam] te beginnen, dient in overleg met de patiënt een behandelingsstrategie te worden overeengekomen, waarin de behandelingsduur en de -doelen zijn vastgelegd, evenals een plan voor het beëindigen van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of voortzetting van de behandeling nodig is, om te overwegen de behandeling te staken en om de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt de behandeling met [productnaam] niet langer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosering geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende aandoening (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling

Bij bestaande tekst waarin een maximale gebruiksduur wordt vermeld, moet de volgende tekst worden toegevoegd in plaats van deze te vervangen.

[Productnaam] mag niet langer dan nodig worden gebruikt.

- Rubriek 4.4

*Voor de onderstaande aanbevelingen moet de huidige tekst van de betreffende waarschuwingen vervangen worden door de volgende teksten, waar nodig **vetgedrukt en onderstreept**.*

Voeg de volgende waarschuwingen toe:

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaaldelijk gebruik van opioïden zoals [productnaam] kunnen tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een opiaatgebruiksstoornis ontstaan.

Herhaaldelijk gebruik van [productnaam] kan leiden tot opiaatgebruiksstoornis. Een hogere dosis en een langere behandelingsduur met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis vergroten. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [productnaam] kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van een opiaatgebruiksstoornis is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van middelengebruiksstoornis (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Alvorens de behandeling met [productnaam] te starten en tijdens de behandeling moeten de doelstellingen van de behandeling en een plan voor het stopzetten van de behandeling met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2).

Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook geïnformeerd worden over de risico's en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis. Als deze symptomen zich voordoen, moet de patiënt worden geadviseerd contact op te nemen met zijn of haar arts.

Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. vroegtijdig aanvragen van herhaalrecepten). Dit omvat onder meer het controleren van gelijktijdig gebruik van opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen).

Bij patiënten met tekenen en symptomen van een opiaatgebruiksstoornis dient te worden overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de SOC 'zenuwstelselaandoeningen' met een frequentie die 'niet bekend' is:

Drugafhankelijkheid

De volgende informatie moet worden toegevoegd onder de tabel met bijwerkingen, in subrubriek c. **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:**

Drugafhankelijkheid

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

Bijsluiter

- Rubriek 2.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

*De huidige tekst van de betreffende waarschuwingen moet worden vervangen door de volgende teksten, waar nodig **vetgedrukt en onderstreept**.*

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

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

Herhaaldelijk gebruik van opiaten kan ertoe leiden dat het middel minder goed werkt (u raakt eraan gewend, ook wel tolerantie genoemd). Herhaaldelijk gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, wat kan uitmonden in een levensbedreigende overdosis. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen bij een hogere dosering en bij langdurig gebruik.

Door afhankelijkheid of verslaving kunt u het gevoel krijgen dat u geen controle meer heeft over de hoeveelheid van het geneesmiddel die u moet innemen of hoe vaak u dat moet doen.

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

- u of iemand in uw familie ooit alcohol, voorgeschreven geneesmiddelen of illegale drugs heeft misbruikt of er afhankelijk van is geweest ('verslaving');

- u rookt;

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

Als u tijdens het gebruik van [productnaam] een van de volgende symptomen opmerkt, kan dit een teken zijn dat u afhankelijk of verslaafd bent:

- U neemt het geneesmiddel langer in dan aanbevolen door uw arts

- U neemt meer in dan de aanbevolen dosis

- U heeft misschien het gevoel dat u het geneesmiddel moet blijven gebruiken, zelfs als het niet helpt om uw pijn te verlichten.

- U gebruikt het geneesmiddel voor andere doeleinden dan voorgeschreven, bijvoorbeeld 'om kalm te blijven' of 'om u te helpen slapen'

- U heeft herhaaldelijk tevergeefs geprobeerd te stoppen met het geneesmiddel of het gebruik ervan onder controle te krijgen

- Wanneer u stopt met het innemen van het geneesmiddel, voelt u zich onwel, en u voelt zich beter zodra u het geneesmiddel weer inneemt ('ontwenningverschijnselen')

Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts te bespreken wat voor u het beste behandelingstraject is, inclusief wat een goed moment is om te stoppen en hoe u dit op een veilige manier kunt doen (zie rubriek 3, Als u stopt met het gebruik van dit middel).

- Rubriek 3

3. Hoe neemt u dit middel in?

<Neem> <gebruik> dit geneesmiddel <altijd> precies zoals uw arts <of apotheker> u heeft voorgeschreven. Raadpleeg uw <arts> <of> <apotheker> als u twijfelt.>

<De aanbevolen dosis is...>

Voordat u met de behandeling begint en regelmatig tijdens de behandeling bespreekt uw arts met u wat u van het gebruik van dit middel kunt verwachten, wanneer en hoe lang u het moet gebruiken, wanneer u contact met uw arts moet opnemen en wanneer u moet stoppen met het gebruik ervan (zie ook: Als u stopt met het gebruik van dit middel).

De volgende tekst moet worden toegevoegd met betrekking tot de duur van de behandeling. Indien er strengere bepalingen zijn met betrekking tot de maximale behandelingsduur, moeten deze worden gehandhaafd.

Dit middel mag niet langer worden gebruikt dan strikt noodzakelijk is om de verschijnselen te verlichten. Wordt de pijn niet voldoende verlicht tijdens het gebruik van dit geneesmiddel? Vraag dan een arts om advies.

- Rubriek 4

Mogelijke bijwerkingen:

De bijwerking 'drugsafhankelijkheid' met de frequentie 'niet bekend' (de frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens) als volgt toevoegen:

Het is mogelijk dat u afhankelijk wordt van dit middel (zie voor meer informatie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn').

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Voeg de volgende waarschuwing toe:

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opiïdegebruik verhoogt het risico op CSAS op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten met CSAS de totale opioïdendosis te verlagen.

Bijsluiter

- Rubriek 2.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Dit middel kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals slaapapneu (adempauzes tijdens de slaap) en slaapgerelateerde hypoxemie (laag zuurstofgehalte in het bloed). Mogelijke verschijnselen zijn adempauzes tijdens de slaap, wakker worden door kortademigheid, moeite door te slapen of overmatige slaperigheid overdag. Neem contact op met uw arts als u of iemand anders deze symptomen opmerkt. Uw arts kan overwegen de dosering te verlagen.

Geneesmiddeleninteractie met gabapentinoïden en anticholinergica / geneesmiddelen met anticholinerge werking

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

Interacties moeten als volgt worden toegevoegd:

Gelijktijdige toediening van [productnaam] met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden (zie rubriek 4.4).

Er moet een verwijzing naar rubriek 4.4 worden toegevoegd, indien van toepassing.

Gelijktijdige toediening van [productnaam] met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson) kan leiden tot een toename van anticholinerge bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Er moet een verwijzing naar rubriek 4.4 worden toegevoegd, indien van toepassing.

Bijsluiter

- Rubriek 2.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Raadpleeg uw arts als u de volgende middelen heeft gebruikt of gebruikt:

- Gabapentine of pregabaline (geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie, zenuwpijn of angst).

[...]

- Geneesmiddelen voor de behandeling van depressie;

- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van allergieën, reisziekte of misselijkheid (antihistaminica of antibraakmiddelen);

- Geneesmiddelen voor de behandeling van psychiatrische stoornissen (antipsychotica of neuroleptica);

- Spierverslappers;

- Geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson.

Disfunctie van de sfincter van Oddi en lever- en galaandoeningen

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

*De huidige tekst van de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst (**nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt**, Verwijderde tekst ~~doorgehaald~~), waar nodig.*

Lever- en galaandoeningen

Pethidine kan disfunctie en spasmen van de sfincter van Oddi veroorzaken, waardoor het risico op galwegsymptomen en pancreatitis toeneemt. Daarom moet pethidine met de nodige voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met pancreatitis en aandoeningen van de galwegen.

Bijsluiter

- Rubriek 2.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Raadpleeg uw arts <of> <apotheker> <of verpleegkundige> als u een van de volgende symptomen ervaart bij het <innemen> <gebruiken> van [productnaam]

Neem contact op met uw arts bij hevige pijn in de bovenbuik, mogelijk uitstralend naar de rug, misselijkheid, overgeven of koorts. Dit kunnen namelijk verschijnselen zijn van een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) of de galwegen.

Hyperalgesie

Samenvatting van de productkenmerken

Indien een soortgelijke tekst nog niet is toegevoegd, wordt aanbevolen de productinformatie als volgt aan te passen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst doorgehaald)

- Rubriek 4.2

Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende aandoening (zie rubriek 4.4).

- Rubriek 4.4

Voeg de volgende waarschuwing toe:

Hyperalgesie

Net als bij andere opioïden moet, indien de pijn niet voldoende onder controle kan worden gehouden ondanks een verhoogde dosis pethidine, rekening worden gehouden met de mogelijkheid van opioïde geïnduceerde hyperalgesie. Een dosisverlaging of een herziening van de behandeling kan aangewezen zijn.

Bijsluiter

- Rubriek 2.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Raadpleeg uw arts <of> <apotheker> <of verpleegkundige> als u een van de volgende symptomen ervaart bij het <innemen> <gebruiken> van [productnaam]

U heeft last van pijn of een verhoogde gevoeligheid voor pijn (hyperalgesie) waarbij een hogere dosering van uw geneesmiddel geen verlichting biedt.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	maart 2026, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	10 mei 2026
Tenuitvoerlegging van het standpunt door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	9 juli 2026