

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

1) Opiaatgebruiksstoornis

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op middelenmisbruik en -verslaving (opiaatgebruiksstoornis) uit de literatuur en spontane meldingen, en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in andere productinformatie van opioïdbevattende producten, is het PRAC van mening dat een update van de Samenvatting van de productkenmerken gerechtvaardigd is om de etikettering over het risico voor geneesmiddelafhankelijkheid/middelenmisbruik te versterken en verdere informatie te verstrekken met betrekking tot **opiaatgebruiksstoornis** aan de voorschrijvers en patiënten. Het PRAC is van mening dat de productinformatie van producten die piritramide bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

2) Interacties met gabapentinoïden

Gezien de beschikbare gegevens over de interactie tussen opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) uit de literatuur en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in andere productinformatie van opioïdbevattende producten, beschouwt het PRAC een causaal verband op zijn minst als een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie dienovereenkomstig moet worden aangepast.

3) Informatie over borstvoeding

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over de detectie van piritramide in het colostrum, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie dienovereenkomstig moet worden aangepast, zodat deze de meest recente conclusies omvat.

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 piritramide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat piritramide bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden van de vergunning 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~~)

1) Opiaatgebruiksstoornis

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2
Wijze van toediening

...

Behandelingsdoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met [productnaam] wordt gestart, moet er met de patiënt een behandelingsstrategie, met inbegrip van behandelingsduur en behandelingsdoelen, en een plan voor het einde van de behandeling worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er frequent contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, stopzetting te overwegen en doseringen aan te passen, indien nodig. Als een patiënt geen behandeling met [productnaam] meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn om de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningssverschijnselen te voorkomen. In geval van ontoereikende pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling

[Productnaam] mag niet langer dan noodzakelijk worden gebruikt.

- Rubriek 4.4
De bestaande waarschuwing moet als volgt worden gewijzigd (de bestaande tekst over de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende paragraaf, indien van toepassing):

Opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals [productnaam] kunnen tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

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

Voor aanvang van en tijdens de behandeling met [productnaam] moeten de behandelingsdoelen en een stopzettingsplan met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voorafgaand aan en tijdens de behandeling dient de patiënt ook te worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van opiaatgebruiksstoornis. Patiënten het advies krijgen om contact op te nemen met hun arts als deze tekenen zich voordoen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroeg aanvragen van een herhaalrecept). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdig toegediende opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van opiaatgebruiksstoornis dient overleg met een verslavingspecialist te worden overwogen.

- *Rubriek 4.8*

Indien de ADR's "tolerantie" al met een andere frequentie is opgenomen in rubriek 4.8, dient de bestaande frequentie te worden aangehouden.

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen met een frequentie "niet bekend":

Tolerantie

De volgende informatie moet worden toegevoegd onder subrubriek c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Tolerantie

Bij herhaald gebruik kan tolerantie ontstaan.

Geneesmiddelafhankelijkheid

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

Bijsluiter

Bestaande bewoordingen over de betreffende waarschuwing dienen te worden vervangen door de volgende tekst, vetgedrukt en onderstreept waar van toepassing.

2. Wanneer mag u [productnaam] niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

Dit geneesmiddel bevat piritramide, 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, ook wel tolerantie genoemd). Herhaald gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, wat kan leiden tot levensbedreigende overdosering. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen bij een hogere dosis en langere gebruiksduur.

Afhankelijkheid of verslaving kan u het gevoel geven dat u niet geen grip meer heeft op hoeveel geneesmiddel u nodig heeft of hoe vaak u het moet innemen.

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

- bij u of bij iemand in uw familie ooit sprake is geweest van misbruik of afhankelijkheid van alcohol, voorgeschreven geneesmiddelen of illegale drugs ("verslaving");

- u rookt;

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

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

– U moet het middel langer innemen dan uw arts heeft aanbevolen.

– U moet meer dan de aanbevolen dosis innemen.

- U kunt het gevoel hebben dat u het middel moet blijven innemen, ook als het niet helpt om uw pijn te verlichten.
- U gebruikt het middel om andere redenen dan waarvoor het is voorgeschreven, bijvoorbeeld ‘om kalm te blijven’ of ‘om te kunnen slapen’.
- U heeft herhaalde, vergeefse pogingen gedaan om het gebruik van het geneesmiddel te stoppen of te beheersen
- U voelt zich onwel wanneer u stopt met het innemen van het geneesmiddel en u voelt zich beter als u het geneesmiddel weer inneemt (‘ontwenningssverschijnselen’)

Als u een of meer van deze verschijnselen opmerkt, bespreek dan met uw arts wat voor u het beste behandeltraject is. Daarbij moet het ook gaan over wat voor u een gepast 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]’).

3. Hoe neemt u [productnaam] in?

<<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 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 hoelang u het moet innemen, wanneer u contact moet opnemen met uw arts en wanneer u ermee moet stoppen (zie ook “Als u stopt met het innemen van [productnaam]”, in deze rubriek).

2) Interacties met gabapentinoïden

Samenvatting van de productkenmerken

• Rubriek 4.5

Centraal zenuwstelsel (CZS)-depressiva, zoals barbituraten, benzodiazepinen, neuroleptica, fenothiazinederivaten, algemene anesthetica en andere niet-selectieve hypnotica en niet-selectieve CZS-depressiva (bijv. alcohol), kunnen de respiratoir-depressieve activiteit van de opioïden (en ook die van Dipidolor) versterken via verschillende mechanismen. Als patiënten dergelijke CZS-depressiva hebben gekregen, moet de dosis Dipidolor worden verlaagd. Gelijktijdig gebruik met Dipidolor kan het risico op ademhalingsdepressie, diepe sedatie, coma en overlijden bij patiënten die spontaan ademen, verhogen. Gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op overdosering van opioïden, ademhalingsdepressie en overlijden.

Na toediening van Dipidolor dient de dosis van andere CZS-depressiva te worden verlaagd tot de laagste effectieve dosis. Dit is vooral belangrijk na de operatie, aangezien diepe analgesie gepaard gaat met uitgesproken ademhalingsdepressie, die kan aanhouden of terugkeren in de periode na de operatie. Toediening van een CZS-depressivum, zoals benzodiazepine in deze periode kan het risico op ademhalingsdepressie disproportioneel verhogen.

Bijsluiter

• Rubriek 2

<<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>.>

Gelijktijdig gebruik van opioïden en geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie, zenuwpijn of angst (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op overdosering van opioïden, ademhalingsdepressie en kan levensbedreigend zijn.

3) Informatie over borstvoeding

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

De volgende tekst (vetgedrukt) wordt voorgesteld om aan de paragraaf over borstvoeding in rubriek 4.6 te worden toegevoegd.

Piritramide is aangetroffen in het colostrum van vrouwen die behandeld werden met piritramide, zij het in geringe hoeveelheden. Het is niet bekend of piritramide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien het bekend is dat andere opioïden in de moedermelk terechtkomen, kan een risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt echter niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Dipidolor moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	25 januari 2026
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	26 maart 2026