

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

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op een opiaatgebruiksstoornis (OUD; inclusief drugsafhankelijkheid/drugsmisbruik) en overdosering op basis van spontane meldingen, de literatuur en met het oog op een aannemelijk werkingsmechanisme/klasse-effect van opioïden en rekening houdend met het bestaande advies in de productinformatie van andere opioïdbevattende producten, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die tapentadol bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd, met inbegrip van een 'black box'-waarschuwing in de productinformatie.

Gezien de beschikbare gegevens over accidentele blootstelling op basis van spontane meldingen en rekening houdend met de bestaande waarschuwing in de productinformatie van andere opioïdbevattende producten, heeft het PRAC geconcludeerd dat de bijsluiter van producten die tapentadol bevatten, moet worden gewijzigd om de noodzaak te benadrukken dat het product op een veilige en afgesloten plaats moet worden bewaard.

Gezien de beschikbare gegevens over de interactie tussen opioïden en anticholinergica uit spontane meldingen, de literatuur en met het oog op een aannemelijk werkingsmechanisme en rekening houdend met de bestaande waarschuwing in de productinformatie van andere opioïdbevattende producten, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die tapentadol bevatten, moet worden gewijzigd om de interactie met anticholinergica weer te geven.

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 tapentadol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tapentadol 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 in de desbetreffende rubrieken van de Productinformatie moeten worden opgenomen (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, ~~geschrapte tekst~~ doorgestreept)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Wijze van toediening

[...]

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat u begint met de behandeling met [productnaam], dient er samen met de patiënt een behandelstrategie te worden opgesteld dat tevens de duur en de doelen van de behandeling omvat en een plan voor het einde 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 de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting moet worden overwogen en indien nodig de dosering moet worden aangepast. Wanneer een patiënt geen behandeling met [productnaam] meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Indien er geen sprake is van adequate pijnbestrijding dient de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

[...]

Duur van de behandeling

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

[...]

Stopzetting van de behandeling

~~Er kunnen ontwenningsverschijnselen optreden na abrupt stoppen van de behandeling met tapentadol (zie rubriek 4.8). Wanneer een patiënt geen behandeling met tapentadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen.~~

- Rubriek 4.4

[...]

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden **zoals [productnaam]** kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een opiaatgebruiksstoornis (OUD) ontwikkelen. **Een hogere dosis en een langere duur van de opioïdbehandeling kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen.** Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot een overdosering en/of de dood.

Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiegeschiedenis (ouders of broers of zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor aanvang van de behandeling met [productnaam] en tijdens de behandeling dienen behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden afgesproken (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten moet worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als deze symptomen optreden.

De patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen van geneesmiddelenzoekend gedrag (bv. te vroeg aanvragen van navullingen). Dit omvat de herziening van gelijktijdige opioïden en psycho-actieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.

- Rubriek 4.5

Een interactie moet als volgt worden toegevoegd.

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

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC Psychiatrische stoornissen met de frequentie 'soms', uitsluitend voor formuleringen met directe afgifte:

Drugsafhankelijkheid

De volgende paragraaf moet worden toegevoegd onder de tabel met de samenvatting van de bijwerkingen:

Drugsafhankelijkheid

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

- Rubriek 4.9

De symptomen van overdosering dienen als volgt te worden behandeld:

Er is zeer beperkte ervaring met overdosering van tapentadol bij mensen. [...] In principe omvatten deze symptomen, die betrekking hebben op de klinische situatie, met name miose, braken, circulatoire collaps, bewustzijnsstoornissen tot en met coma, stuipen en ademhalingsdepressie tot en met ademhalingsstilstand **die fataal kunnen zijn.**

Bijsluiter

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken><innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[...]

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u [productnaam] inneemt als u:

[...]

- ~~of iemand in uw familie ooit alcohol, geneesmiddelen op recept of illegale drugs heeft misbruikt of eraan verslaafd is geweest ("verslaving").~~
- ~~een roker bent.~~
- ~~ooit problemen met uw gemoedstoestand hebt gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere geestesziekten door een psychiater bent behandeld.~~

[...]

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

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

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

Als u bezorgd bent dat u afhankelijk kunt worden van [productnaam], is het belangrijk dat u uw arts raadpleegt. Gebruik (zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid, waardoor u last kunt krijgen van ontwenningsverschijnselen en een herhaling van uw problemen als u plotseling stopt met de behandeling met dit geneesmiddel.

[productnaam] kan leiden tot fysieke en psychische verslaving. Indien u de neiging heeft misbruik van geneesmiddelen te maken of als u afhankelijk bent van medicijnen, mag u deze tabletten slechts gedurende korte periodes en onder strikt medisch toezicht innemen.

Afhankelijkheid of verslaving kan u het gevoel geven dat u geen controle meer heeft over hoeveel medicijnen u moet innemen of hoe vaak u het moet innemen.

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

- **u of iemand in uw familie ooit alcohol, geneesmiddelen op recept of illegale drugs heeft misbruikt of eraan verslaafd is geweest ("verslaving").**
- **u een roker bent.**
- **u ooit problemen met uw gemoedstoestand heeft gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere geestesziekten door een psychiater bent behandeld.**

Als u een van de volgende verschijnselen opmerkt tijdens het gebruik van [productnaam], kan dit betekenen dat u afhankelijk of verslaafd bent geraakt:

- **U moet het geneesmiddel langer innemen dan uw arts heeft geadviseerd.**
- **U moet meer dan de aanbevolen dosis innemen.**
- **U heeft misschien het gevoel dat u uw medicijnen moet blijven innemen, ook al helpen ze niet om de pijn te verlichten.**
- **U gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld 'om kalm te blijven' of 'om beter te slapen'.**
- **U heeft herhaaldelijke, mislukte pogingen ondernomen om te stoppen met het gebruik van het geneesmiddel of om 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 als u het geneesmiddel weer inneemt ('ontwenningverschijnselen').**

Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat voor u het beste behandeltraject is, waarbij ook wordt afgesproken wanneer u het beste kunt stoppen en hoe u dat veilig kunt doen (zie rubriek 3, Als u stopt met het innemen van [productnaam]).

[...]

Andere geneesmiddelen en [productnaam]

[...]

Als u [productnaam] gelijktijdig gebruikt met de onderstaande geneesmiddelen, die anticholinerge effecten hebben, kan het risico op bijwerkingen verhoogd zijn:

- **medicijnen om depressie te behandelen.**
 - **medicijnen die worden gebruikt om allergieën, reisziekte of misselijkheid te behandelen (antihistaminica of anti-emetica).**
 - **medicijnen voor de behandeling van psychiatrische stoornissen (antipsychotica of neuroleptica).**
 - **spierslappers.**
 - **medicijnen om de ziekte van Parkinson te behandelen.**
- Rubriek 3, Hoe <neemt> <gebruikt> u [productnaam]?

<Neem> <Gebruik> dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts <of apotheker> u dat heeft verteld. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw <arts> <of> <apotheker>.>

Voordat u met de behandeling begint en op regelmatige tijdstippen 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 moet stoppen met het gebruik (zie ook "Als u stopt met het innemen van [productnaam]" hieronder).

<Als u meer [productnaam] <neemt> <gebruikt> dan u zou moeten>

Na het innemen van zeer hoge doseringen kunnen de volgende klachten optreden:

Speldenknoppupillen, braken, bloeddrukdalend, snelle hartslag, collaps, verstoord bewustzijn of coma (diepe bewusteloosheid), epileptische aanvallen, gevaarlijk langzame of oppervlakkige ademhaling of het stoppen van de ademhaling, **wat** kan leiden **tot de dood**.

Indien dit gebeurt, dient men onmiddellijk een arts te raadplegen!

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd met de frequentie 'soms', uitsluitend voor formuleringen met directe afgifte:

Drugsafhankelijkheid

- Rubriek 5. Hoe bewaart u [productnaam]?

De volgende informatie moet worden toegevoegd. Indien er al tekst bestaat over aanbevelingen voor het bewaren (bijvoorbeeld met betrekking tot temperatuur of afgesloten ruimte), voeg dan de nieuwe tekst direct boven of direct onder de bestaande informatie toe, indien van toepassing.

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en afsluitbare plaats, waar andere mensen er niet bij kunnen. Het kan zeer schadelijk 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:	Juli 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	7 september 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	6 november 2025