

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

Gezien de beschikbare casusrapporten na het in de handel brengen en literatuurgegevens over het risico op geneesmiddelaafhankelijkheid/geneesmiddelmisbruik en rekening houdend met de bestaande waarschuwingen in andere productinformatie over opioïdenbevattende producten (met name van tramadol, een van de verbindingen uit deze combinatie) is aanpassing van de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8 van de SPC gerechtvaardigd om de etikettering over het risico op geneesmiddelaafhankelijkheid/geneesmiddelmisbruik te versterken door de toevoeging van negatieve gevolgen van opioïdengebruiksstoornissen en risicofactoren die zijn vastgesteld in overeenstemming met de formuleringen die al voor andere opioïden zijn geïmplementeerd.

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 aanpassing van rubriek 4.5 van de SPC gerechtvaardigd om interacties met gabapentinoïden 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 paracetamol/tramadol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) paracetamol/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~~)>

1) Updates om de waarschuwingen over het risico op geneesmiddelf afhankelijkheid/geneesmiddelmisbruik te versterken;

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 tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen 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 op de betreffende waarschuwing moet, indien van toepassing, worden vervangen door de volgende paragraaf):

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals [productnaam] kunnen tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opioïdengebruiksstoornis (*opioid use disorder*, OUD) ontstaan. Herhaaldelijk gebruik van [productnaam] kan leiden tot OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontstaan van OUD vergroten. Misbruik of opzettelijk misbruik van [productnaam] kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico op het ontstaan van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (bij de ouders of broers en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholgebruikstoornissen), 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 OUD. 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 benzodiazepines). Voor

patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingspecialist worden overwogen.

- Rubriek 4.8

De volgende paragraaf moet worden toegevoegd onder de tabel of beschrijving waarin de bijwerkingen als volgt worden samengevat:

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).

Bijsluiter

- Rubriek 2

De bestaande formulering van de betreffende waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst, vetgedrukt en indien nodig onderstreept.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

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 geneesmiddelen u moet innemen of hoe vaak u deze 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 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 (‘ontwenningverschijnselen’).**

Als u een 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 veilig kunt stoppen (zie rubriek 3, Als u stopt met het innemen van [productnaam]).

- Rubriek 3.

<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 ermee moet stoppen (zie ook rubriek 2).

- 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.

2) Updates om de interacties met gabapentinoïden toe te voegen;

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.5

Een interactie moet als volgt worden toegevoegd. Als in rubriek 4.5 van de SKP al een identieke bewoording is opgenomen als “Het gelijktijdige gebruik van <product > met [...], kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.”, wordt de nieuwe voorgestelde tekst (d.w.z. “gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline)”) aan de bestaande zin toegevoegd. Als er nog geen identieke bewoording als in de vorige zin is opgenomen in rubriek 4.5 van de SKP, kan de nieuwe voorgestelde zin direct worden toegevoegd na eventuele bestaande bewoordingen over de interactie met andere centraal werkende geneesmiddelen die zouden kunnen resulteren in een versterking van de effecten op het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld direct na “Bij gelijktijdig gebruik van <product> en andere centraal werkende geneesmiddelen, waaronder alcohol, moet rekening worden gehouden met potentiële effecten op het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8).”).

Het gelijktijdige gebruik van <product> met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken [...] en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.

Bijsluiter

- Rubriek 2

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).

Andere medicijnen en [productnaam]

Gebruikt u naast X nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Maart 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	5 mei 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	4 juli 2024