

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for {det/de aktive stof(fer) i henhold til EURD-listen} er de videnskabelige konklusioner følgende:

- a) I lyset af tilgængelige data om risikoen for opioidmisbrug fra litteraturen og spontane rapporter, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i produktinformationen for andre opioidholdige produkter, er en opdatering af afsnit 4.2, 4.4 og 4.8 i produktresuméet berettiget for at styrke mærkningen af risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug ved at tilføje negative konsekvenser af opioidmisbrug og risikofaktorer og for at begrænse behandlingsvarigheden.
- b) I lyset af tilgængelige data om risikoen for hyperalgesi, og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i produktinformationen for andre opioidholdige produkter, anses en opdatering af afsnit 4.4 i produktresuméet for berettiget for at advare mod risikoen for hyperalgesi med kodein.
- c) I lyset af tilgængelige data om risikoen for central søvnapnø og en potentiel klasseeffekt af opioider, og i lyset af en plausibel virkning af opioider, bør en advarsel i afsnit 4.4 i produktresuméet ændres for at beskrive risikoen for central søvnapnø med kodein.
- d) I lyset af tilgængelige litteraturdata om interaktionen mellem opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i anden produktinformation for opioidholdige produkter, er en opdatering af afsnit 4.5 i produktresuméet berettiget for at afspejle interaktioner med gabapentinoider.
- e) I lyset af tilgængelige caserapporter efter markedsføring og litteraturdata for kodein anses en årsagssammenhæng mellem fastdosiskombinationer og pankreatitis/Oddi-sfinkterdysfunktion som en mindst rimelig mulighed, og afsnit 4.8 i produktresuméet bør opdateres i overensstemmelse hermed sammen med en advarsel i afsnit 4.4.
- f) I lyset af tilgængelige caserapporter efter markedsføring om risikoen for utilsigtet eksponering (pædiatrisk forgiftning) bør indlægssedlen ændres i overensstemmelse hermed for at fremhæve behovet for at opbevare produktet på et sikkert sted.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for {det/de aktive stof(fer) i henhold til EURD-listen} er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende {det/de aktive stof(fer) i henhold til EURD-listen} forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

<Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)>

Opioidmisbrug

Produktresumé

- Afsnit 4.2

Administration

...

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med [produktnavn] påbegyndes, bør der i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for behandlingens afslutning, sammen med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere doseringen om nødvendigt. Når en patient ikke længere har brug for behandling med kodein, kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forhindre abstinenssymptomer. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom overvejes (se afsnit 4.4).

Behandlingens varighed

Følgende formulering bør tilføjes vedrørende behandlingsvarighed. Hvis der er en strengere formulering, der specificerer den maksimale behandlingsvarighed, bør denne bibeholdes.

Behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt, og hvis der ikke opnås effektiv smertelindring, bør patienterne/omsorgspersoner rådes til at søge lægehjælp.

- Afsnit 4.4

Eksisterende advarsel bør ændres som følger (eksisterende ordlyd i den pågældende advarsel bør erstattes af følgende afsnit, hvor det er relevant, med undtagelse af eventuelle yderligere godkendte advarsler om denne risiko, f.eks. alvorlige kliniske udfald, som bør bevares):

Tolerance og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed og opioidmisbrug (OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider såsom [produktnavn]. Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til OUD. En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller forsætlig forkert brug af [produktnavn] kan resultere i overdosis og/eller død. Risikoen for at udvikle OUD er øget hos patienter med en personlig eller familiær historie (forældre eller søskende) med stofmisbrug (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med [produktnavn] påbegyndes og under behandlingen, bør behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se afsnit 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også informeres om risici og tegn på OUD. Hvis disse tegn opstår, bør patienterne rådes til at kontakte deres læge .

Patienterne skal overvåges for tegn på stofsøgningsadfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om genopfyldning). Dette inkluderer gennemgang af samtidig indtagelse af opioider og psykoaktive lægemidler (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på ozonlagsforstyrrelser bør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

- Afsnit 4.8

Følgende afsnit bør tilføjes under tabellen eller beskrivelsen, der opsummerer bivirkningerne:

Narkotikaafhængighed

Gentagen brug af [produkt navn] kan føre til lægemiddelafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængigt af patientens individuelle risikofaktorer, dosering og varigheden af opioidbehandlingen (se afsnit 4.4).

Indlægsseddel

Den eksisterende ordlyd i den pågældende advarsel bør erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understreget efter behov.

- Afsnit 2

Advarsler og forholdsregler

Tolerance, afhængighed og misbrug

Denne lægemiddel indeholder kodein, som er et opioidlægemiddel. Det kan forårsage afhængighed og/eller misbrug.

Gentagen brug af opioider kan resultere i, at lægemidlet bliver mindre effektivt (man vænner sig til det, kendt som tolerance). Gentagen brug af [produkt navn] kan også føre til afhængighed, misbrug og afhængighed, hvilket kan resultere i livstruende overdosis. Risikoen for disse bivirkninger kan øges med en højere dosis og længere brugsvarighed.

Afhængighed eller afhængighed kan få dig til at føle, at du ikke længere har kontrol over, hvor meget lægemiddel du skal tage, eller hvor ofte du skal tage den.

Risikoen for at blive afhængig eller misbruger varierer fra person til person. Du kan have en større risiko for at blive afhængig eller misbruger af [produkt navn], hvis:

- Du eller nogen i din familie har nogensinde misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtig lægemiddel eller ulovlige stoffer ("afhængighed").

- Du er ryger.

- Du har nogensinde haft problemer med dit humør (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.

Hvis du bemærker et af følgende tegn, mens du tager [produkt navn], kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig eller misbruger:

- Du skal tage lægemiddel en i længere tid end anbefalet af din læge

- Du skal tage mere end den anbefalede dosis

- Du føler måske, at du har brug for at fortsætte med at tage din lægemiddel, selv når

den ikke hjælper med at lindre dine smerter.

– Du bruger lægemidlet af andre årsager end den, der er foreskrevet, for eksempel 'for at forblive rolig' eller 'hjælpe dig med at sove'

– Du har gjort gentagne, mislykkede forsøg på at holde op med eller kontrollere brugen af lægemidlet

– Når du stopper med at tage lægemidlet, føler du dig utilpas, og du får det bedre, når du tager lægemidlet igen ('abstinenssymptomer')

Hvis du bemærker nogen af disse tegn, skal du tale med din læge for at drøfte den bedste behandlingsforløb for dig, herunder hvornår det er passende at stoppe, og hvordan du stopper sikkert (se afsnit 3, Hvis du holder op med at tage [produktnavn]).

- Afsnit 3

3. Sådan skal <De> <du> <tage> <bruge> {X}

<Tag> <brug> altid denne lægemiddel nøjagtigt efter lægens <eller apotekspersonalets> anvisning. Kontakt din <læge> <eller> <apoteker>, hvis du er i tvivl.>

<Den anbefalede dosis er...>

Før behandlingen påbegyndes og regelmæssigt under behandlingen, vil din læge drøfte med dig, hvad du kan forvente af at bruge [produktnavn], hvornår og hvor længe du skal tage det, hvornår du skal kontakte din læge, og hvornår du skal stoppe med det (se også Hvis du holder op med at tage [produktnavn]).

Følgende formulering bør tilføjes vedrørende behandlingsvarighed. Hvis der er en strengere formulering, der specificerer den maksimale behandlingsvarighed, bør denne opretholdes.

[Produktnavn] bør anvendes i den kortest mulige periode, der er nødvendig for at lindre symptomerne. Hvis der ikke opnås effektiv smertelindring under indtagelse af lægemidlet, bør du søge lægehjælp.

Hyperalgesi

Produktresumé

- Afsnit 4.4

Hvis en lignende formulering ikke allerede er implementeret, anbefales følgende opdateringer af produktinformationen:

Som med andre opioider bør muligheden for opioidinduceret hyperalgesi overvejes i tilfælde af utilstrækkelig smertekontrol som reaktion på en øget dosis kodein. En dosisreduktion eller behandlingsgennemgang kan være indiceret.

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Advarsler og forholdsregler

Tal med din læge eller apoteker, hvis du oplever et af følgende symptomer, mens du <tager> <bruger> <produktnavn>

- **Du oplever smerter eller øget smertefølsomhed (hyperalgesi), som ikke reagerer på en højere dosis af din lægemiddel.**

Central søvnapnø

Hvis en lignende formulering ikke allerede er implementeret, anbefales følgende ændringer af produktinformationen:

Produktresumé

- Afsnit 4.4

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioid øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde . Hos patienter, der præsenterer med CSA, bør det overvejes at reducere den samlede opioiddosis.

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Advarsler og forholdsregler

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

[Produktnavn] kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, såsom søvnapnø (vejrtrækningspauser under søvn) og søvnrelateret hypoxæmi (lavt iltniveau i blodet) . Symptomerne kan omfatte vejrtrækningspauser under søvn, natlig opvågning på grund af åndenød, søvnbesvær eller overdreven døsigthed i løbet af dagen. Hvis du eller en anden person observerer disse symptomer, skal du kontakte din læge. Din læge kan overveje at reducere dosis .

Lægemedelinteraktion med gabapentinoider

Produktresumé

- Afsnit 4.5

En interaktion skal tilføjes som følger:

Hvis identisk formulering allerede er inkluderet i afsnit 4.5 i produktresuméet, som "Samtidig brug af <produkt> med [...] kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død...", kan den nye foreslåede tekst (dvs. " gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)") tilføjes til den eksisterende sætning. Hvis denne formulering ikke allerede er inkluderet i afsnit 4.5 i produktresuméet, kan den nye foreslåede sætning tilføjes direkte efter enhver eksisterende formulering om interaktion med andre centralt virkende lægemidler, der kan resultere i en forstærkning af CNS-effekter.

Henvielse til afsnit 4.4 bør kun inkluderes, hvis interaktion, der resulterer i additiv CNS-effekt og respirationsdepression, også er beskrevet i afsnit 4.4. Der foreslås ingen ny formulering til afsnit 4.4.

Samtidig brug af <produktnavn> med gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Skal tilføjes til en eksisterende punktliste i afsnittet 'Andre lægemidler og <produktnavn>' (f.eks. med underoverskriften "Fortæl det til lægen eller apoteket, hvis du tager, for nylig har taget eller planlægger at tage anden lægemiddel" (eller lignende) eller "Risikoen for bivirkninger øges, hvis du tager" (eller lignende).

Andre lægemidler og [produktnavn]

Fortæl det til lægen eller apoteket, hvis du tager, for nylig har taget eller planlægger at tage anden lægemiddel.

- Gabapentin eller pregabalin til behandling af epilepsi eller smerter på grund af nerveproblemer (neuropatisk smerte)

Dysfunktion af Oddi-sfinkteren og lever- og galdevejsforstyrrelser

Produktresumé

- Afsnit 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Den eksisterende ordlyd i den pågældende advarsel bør erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understreget efter behov.

Lever- og galdevejslidelser

Kodein kan forårsage dysfunktion og spasmer i Oddi-sfinkteren, hvilket øger risikoen for galdevejssymptomer og pankreatitis. Derfor skal <produktnavn> administreres med forsigtighed til patienter med pankreatitis og sygdomme i galdevejene.

- Afsnit 4.8

Hvis bivirkningerne "pankreatitis" og "dysfunktion af Oddis lukkemuskel" allerede er inkluderet i afsnit 4.8 med en anden hyppighed, bør den eksisterende hyppighed opretholdes.

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen Mave-tarmsygdomme med hyppigheden "ikke kendt":

pankreatitis

eller hvor pancreatitis allerede er anført i forbindelse med patienter med en historie med kolecystektomi :

pankreatitis, inklusive akut pankreatitis, hos patienter med kolecystektomi i anamnesen

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen Lever og galdeveje med hyppigheden "ikke kendt":

dysfunktion i Oddi-sfinkteren

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Den eksisterende ordlyd i den pågældende advarsel bør erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understreget efter behov.

Advarsler og forholdsregler

[...]

Kontakt din læge, hvis du oplever svære smerter i den øvre del af maven, der muligvis kan udstråle til ryggen, kvalme, opkastning eller feber, da dette kan være symptomer forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) og galdevejssystemet.

- Afsnit 4.

Andre mulige bivirkninger:

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

Symptomer forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) og galdevejssystemet (et problem, der påvirker en klap i tarmene, kendt som sphincter Oddi-dysfunktion), f.eks. svære smerter i den øvre del af maven, der muligvis udstråler til ryggen, kvalme, opkastning eller feber.

Utilsigtet eksponering og opbevaring på et sikkert sted

Indlægsseddel

- Afsnit 5.

Hvor du skal opbevare <produktnavn>

[...]

Følgende oplysninger skal tilføjes. Hvis der findes eksisterende tekst vedrørende opbevaringsanbefalinger (f.eks. vedrørende temperatur eller aflåst rum), skal den nye tekst tilføjes direkte over eller direkte under de eksisterende oplysninger, alt efter hvad der er relevant.

Opbevar denne lægemiddel et sikkert sted, hvor andre ikke har adgang til den. Den kan forårsage alvorlig skade og være dødelig for mennesker, hvis den ikke er beregnet til dem.

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde i marts 2026
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	10.05.2026
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	09.07.2026