

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 koffein/kodein/paracetamol/propyphenazon, acetylsalicylsyre/koffein/kodein/paracetamol er de videnskabelige konklusioner følgende:

På baggrund af de foreliggende data om **risikoen for opioidbrugsforstyrrelser** fra litteraturen og spontane indberetninger og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i anden produktinformation for opioidholdige produkter er det nødvendigt at opdatere pkt. 4.2, 4.4 og 4.8 i produktresuméet for at styrke mærkningen af risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug ved at tilføje negative konsekvenser af opioidmisbrug og risikofaktorer identificeret i overensstemmelse med ordlyden, der allerede er gennemført for andre opioider, og for at begrænse behandlingens varighed.

På baggrund af foreliggende litteraturdata om **central søvnapnø** og en potentiel klassevirkning af opioider bør en advarsel i pkt. 4.4 ændres for at beskrive risikoen for central søvnapnø med kodein.

På baggrund af de foreliggende litteraturdata om **hyperalgesi** anses det for nødvendigt at opdatere pkt. 4.4 i produktresuméet for at advare mod risikoen for hyperalgesi med kodein.

På baggrund af de foreliggende litteraturdata om interaktionen mellem opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i anden produktinformation for opioidholdige produkter er det nødvendigt at opdatere pkt. 4.5 i produktresuméet for at afspejle **interaktioner med gabapentinoider**.

I lyset af de foreliggende rapporter om tilfælde efter markedsføring og litteraturdata om kodein anses en årsagssammenhæng mellem fastdosiskombinationer og **pankreatitis/sphincter Oddi-dysfunktion for** i det mindste at være en rimelig mulighed, og produktresuméets pkt. 4.8 bør opdateres i overensstemmelse hermed sammen med en advarsel i pkt. 4.4.

I lyset af de foreliggende indberetninger af tilfælde efter markedsføring og litteraturdata om acetylsalicylsyre anses en årsagssammenhæng mellem fastdosiskombinationer indeholdende acetylsalicylsyre og **Kounis syndrom** som minimum for at være en rimelig mulighed, og produktresuméets pkt. 4.8 bør ajourføres i overensstemmelse hermed sammen med en advarsel i pkt. 4.4.

I lyset af de foreliggende indberetninger efter markedsføring om **risikoen for utilsigtet eksponering (pædiatrisk forgiftning)** bør indlægssedlen ændres i overensstemmelse hermed for at understrege behovet for at opbevare produktet på et sikkert sted.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og tilslutter sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelse for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På grundlag af de videnskabelige konklusioner for koffein/kodein/paracetamol/propyphenazon, acetylsalicylsyre/koffein/kodein/paracetamol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende koffein/kodein/paracetamol/propyphenazon, acetylsalicylsyre/koffein/kodein/paracetamol 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)

Opioidbrugsforstyrrelser

Produktresumé

- Pkt. 4.2

Administration

...

Behandlingsmål og seponering

Før indledning af behandling med [produktnavn] bør der med patienten aftales en behandlingsstrategi, der omfatter behandlingens varighed og mål, og en plan for afslutning af behandlingen i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og om nødvendigt justere doserne. Når en patient ikke længere har brug for behandling med kodein, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at forhindre abstinenssymptomer. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af den underliggende sygdom tages i betragtning (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighed

Hvor der findes en eksisterende tekst, der angiver en maksimal varighed af anvendelsen, bør følgende ordlyd føjes til denne tekst i stedet for at erstatte den.

[Produktnavn] bør ikke anvendes længere end nødvendigt.

- Pkt. 4.4

Den eksisterende advarsel bør ændres som følger (den eksisterende ordlyd om den pågældende advarsel bør erstattes af følgende afsnit, alt efter hvad der er relevant):

Tolerans og opioidbrugsforstyrrelser (misbrug og afhængighed)

Tolerans, fysisk og psykisk afhængighed samt opioidbrugsforstyrrelser kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider såsom [produktnavn]. Gentagen brug af [produktnavn] kan medføre opioidbrugsforstyrrelser. En højere dosis og længere varighed af behandling med opioider kan øge risikoen for at udvikle opioidbrugsforstyrrelser. Misbrug eller bevidst forkert brug af [produktnavn] kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidbrugsforstyrrelser er højere hos patienter med en personlig eller familiær sygehistorie (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere og hos patienter med en sygehistorie omfattende andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før indledning af behandlingen med [produktnavn] og under behandlingen bør behandlingsmålene og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen bør patienten også orienteres om risiciene for og tegnene på opioidbrugsforstyrrelser. Hvis disse tegn forekommer, bør patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om receptfornyelser). Dette omfatter gennemgang af samtidig behandling med opioider og psykoaktive lægemidler (f.eks. benzodiazepiner). Hos patienter med tegn og symptomer på opioidbrugsforstyrrelser bør det overvejes at konsultere en specialist i afhængighed.

- Pkt. 4.8

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

Lægemiddelfafhængighed

Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til lægemiddelfafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelfafhængighed afhænger af patientens individuelle risikofaktorer, doseringen og varigheden af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

Den eksisterende ordlyd vedrørende den pågældende advarsel bør erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understregning, hvor det er relevant.

-  Pkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Tolerans og fysisk/psykisk afhængighed

Dette lægemiddel indeholder kodein, som er et opioidlægemiddel. Det kan forårsage fysisk og/eller psykisk afhængighed.

Gentagen brug af opioider kan medføre, at lægemidlet bliver mindre effektivt (din krop vænner sig til det, også kendt som tolerans). Gentagen brug af [produktnavn] kan også medføre fysisk/psykisk afhængighed og misbrug, som igen kan resultere i livstruende overdosering. Risikoen for disse bivirkninger kan stige i takt med, at dosen øges, og behandlingen forlænges.

Fysisk/psykisk afhængighed kan få dig til at føle, at du ikke længere har styr på, hvor stor en mængde lægemiddel du har brug for, eller hvor ofte du har brug for det.

Risikoen for at blive fysisk/psykisk afhængig varierer fra person til person. Du kan have større risiko for at blive fysisk/psykisk afhængig af [produktnavn], hvis:

- **Du eller nogen i din familie tidligere har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("afhængighed").**
- **Du er ryger.**
- **Du har tidligere haft problemer med din sindstilstand (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.**

Hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer, mens du tager [produktnavn], kan det være et tegn på, at du er blevet fysisk/psykisk afhængig:

- **Du er nødt til at tage lægemidlet i længere tid end anbefalet af lægen**
- **Du har behov for at tage mere end den anbefalede dosis**
- **Du kan føle, at du skal fortsætte med at tage lægemidlet, selv om det ikke lindrer din <smerte> <eller> <feber>.**

- Du anvender lægemidlet af andre årsager end dem, det er ordineret til, f.eks. "for at bevare roen" eller "hjælpe dig med at sove"

- Du har gentagne gange forgæves forsøgt at holde op med at tage lægemidlet eller begrænse brugen af det

- Du bliver utilpas, når du holder op med at tage lægemidlet, og du får det bedre, når du begynder at tage lægemidlet igen ("abstinenser")

Hvis du opdager nogen af disse tegn, skal du kontakte lægen for at drøfte den bedste behandling for dig, herunder hvornår det er hensigtsmæssigt at stoppe, og hvordan du stopper sikkert (se punkt 3, Hvis du holder op med at tage [produkt navn]).

- Punkt 3

3. Sådan skal du tage [produkt navn]

<Tag> <Brug> altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens <eller apotekspersonalets> anvisning. Er du i tvivl, så spørg <lægen> <eller> <apotekspersonalet>.

<Den anbefalede dosis er...>

Før du påbegynder behandlingen og regelmæssigt under behandlingen, vil din læge drøfte med dig, hvad du kan forvente ved brug af [produkt navn], hvornår og hvor længe du skal bruge det, hvornår du skal kontakte lægen, og hvornår du skal stoppe med at bruge det (se også "Hvis du holder op med at bruge [produkt navn]").

Hvor der findes en eksisterende tekst, der angiver en maksimal varighed af anvendelsen, bør følgende ordlyd føjes til denne tekst i stedet for at erstatte den.

[Produkt navn] bør anvendes i det kortest mulige tidsrum, der er nødvendigt for at lindre symptomerne.

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

Central søvnapnø

Hvis en lignende formulering ikke allerede er gennemført, anbefales følgende ændringer af produktinformationen for fastdosiskombinationer, der indeholder kodein (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning).

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger risikoen for central søvnapnø på en dosisafhængig måde. Hos patienter med central søvnapnø bør det overvejes at reducere den totale opioiddosis.

Indlægsseddel

- punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

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, afbrudt søvn på grund af åndenød, urolig søvn eller voldsom sløvhed i løbet af dagen. Hvis du eller en anden person observerer disse symptomer, skal du kontakte din læge. Lægen kan overveje at reducere dosen.

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

Hyperalgesi

Hvis en lignende formulering ikke allerede er gennemført, anbefales følgende ændringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder kodein (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning).

Produktresumé

- Pkt. 4.4

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 en behandlingsgennemgang kan være indiceret.

Indlægsseddel

- Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen <eller> <apotekspersonalet> <eller sygeplejersken>, hvis du oplever et eller flere af følgende symptomer, mens du <tager> <bruger> [produktnavn]

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

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

Lægemiddelinteraktion med gabapentinoider

Produktresumé

- Pkt. 4.5

Følgende interaktion tilføjes: Hvis en identisk ordlyd allerede er medtaget i produktresuméets pkt. 4.5 som "Samtidig brug af <produkt> med [...] kan medføre respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død", kan den nye foreslåede tekst (dvs. "gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)") tilføjes i den eksisterende sætning. Hvis den samme ordlyd som i den foregående sætning ikke allerede er medtaget i produktresuméets pkt. 4.5, kan den nye foreslåede sætning tilføjes direkte efter enhver eksisterende

ordlyd om interaktion med andre centralt virkende lægemidler, der kan medføre forstærkning af CNS-effekter (f.eks. direkte efter "Ved samtidig brug af <produkt> og andre centralt virkende stoffer, herunder alkohol, bør der tages højde for en forstærkning af CNS-effekter (se pkt. 4.8).").

Samtidig anvendelse af <produkt> sammen med andre CNS-dæmpende stoffer [...] og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan føre til luftvejsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

- Punkt 2

Tilføjes til en eksisterende punktopstilling i punktet "Andre lægemidler og <produkt>" (f.eks. med underoverskriften "Fortæl din læge eller dit apotek, hvis du tager, for nylig har taget eller kan tage andre lægemidler" (eller lignende) eller "Risikoen for bivirkninger øges, hvis du tager" (eller lignende).

Brug af andre lægemidler sammen med [produkt]

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Gabapentin eller pregabalin til behandling af epilepsi og smerter som følge af nerveproblemer (neuropatiske smerter)

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

Pankreatitis og sphincter Oddi-dysfunktion

Produktresumé

Den eksisterende ordlyd vedrørende den pågældende advarsel bør erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understregning, hvor det er relevant.

- Pkt. 4.4

Lever og galdeveje

Kodein kan forårsage dysfunktion og spasmer i sphincter Oddi og dermed øge risikoen for symptomer fra galdevejene og pankreatitis. Kodeinholdige produkter skal derfor administreres med forsigtighed hos patienter med bugspytkirtelbetændelse og galdevejssygdomme.

- Pkt. 4.8

Hvis bivirkningerne "pankreatitis" og "sphincter Oddi-dysfunktion" allerede er medtaget i pkt. 4.8 med en anden hyppighed, bør den eksisterende hyppighed fastholdes.

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Mave-tarm-kanalen" med hyppigheden "ikke kendt":

pankreatitis

eller, for faste dosiskombinationer, hvor pankreatitis allerede er anført:

"pankreatitis, herunder akut **pankreatitis** hos patienter, der har fået cholecystektomi"

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

sphincter Oddi-dysfunktion

Indlægsseddel

- Punkt 2

Den eksisterende ordlyd vedrørende den pågældende advarsel bør erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understregning, hvor det er relevant.

Advarsler og forsigtighedsregler

[...]

Kontakt lægen, hvis du oplever svære smerter i den øvre del af maven (som eventuelt stråler om i ryggen), kvalme, opkastning eller feber, da dette kan være symptomer forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) og galdevejene.

- Punkt 4

Andre mulige bivirkninger:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Symptomer forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) og galdegangsystemet (et problem, der påvirker en ventil i tarmene, der kaldes sphincter Oddi), f.eks. svære smerter i den øvre del af maven, som eventuelt stråler om til ryggen, kvalme, opkastning eller feber.

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

Kounis syndrom

Hvis en tilsvarende ordlyd ikke allerede er indført, anbefales følgende ændringer i produktinformationen for fastdosiskombinationer, der indeholder acetylsalicylsyre (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning).

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære bivirkninger

(...)

Der er indberettet tilfælde af Kounis syndrom hos patienter, der behandles med acetylsalicylsyreholdige produkter. Kounis syndrom er defineret som kardiovaskulære symptomer, der er sekundære i forhold til en allergisk reaktion eller overfølsomhedsreaktion forbundet med konstriktion af koronararterier, og som potentielt kan føre til myokardieinfarkt.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen "Hjerte" med hyppigheden "ikke kendt":

Kounis syndrom

Indlægsseddel

- Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Det skal du vide, før du begynder at tage [produkt navn]

Der er indberettet tegn på en allergisk reaktion over for dette lægemiddel, herunder vejrtrækningsproblemer, hævelse i ansigtet og halsregionen (angioødem), brystsmerter, hvor der er anvendt acetylsalicylsyre. Stop straks [produkt navn], og kontakt straks lægen eller akutberedskab, hvis du bemærker nogen af disse tegn.

- Punkt 4

Bivirkninger

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Brystsmerter, der kan være tegn på en potentielt alvorlig allergisk reaktion, der kaldes Kounis syndrom.

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

Utsigtet eksponering og opbevaring på et sikkert sted

Indlægsseddel

- Punkt 5

Opbevaring af <produkt navn>

[...]

Følgende oplysninger tilføjes: Hvis der allerede eksisterer tekst om opbevaringsanbefalinger (f.eks. vedrørende temperatur eller aflåst sted), tilføjes den nye tekst direkte over eller direkte under den eksisterende information, alt efter hvad der er relevant.

Opbevar lægemidlet på et sikkert sted, hvor andre ikke kan få adgang til det. Det kan forårsage alvorlige skader og være dødeligt for mennesker, når det ikke har været beregnet til dem.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i januar 2026
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15. marts 2026
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ansøgningen om ændring):	14. maj 2026