

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for codein er de videnskabelige konklusioner følgende:

- a) På baggrund af foreliggende litteraturdata om **risikoen for opioidbrugsforstyrrelser** og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i andre produktinformationer om opioidholdige produkter såsom tramadol og codein/ibuprofen er en ajourføring af pkt. 4.2, 4.4 og 4.8 i produktresuméet nødvendig for at styrke mærkningen af risikoen for narkotikaafhængighed/narkotikamisbrug ved at tilføje negative konsekvenser af opioidbrugsforstyrrelser og risikofaktorer identificeret i overensstemmelse med de formuleringer, der allerede er gennemført for andre opioider, og ved at anbefale, at der fastlægges en lægemiddelstrategi inden codein påbegyndes for at begrænse behandlingens varighed. Formuleringen om fastlæggelse af behandlingsstrategi anses ikke for at være relevant for produkter udelukkende med hosteindikation på grund af lidelsens selvbegrænsende karakter og mindre mulighed for langvarig anvendelse.
- b) På baggrund af foreliggende litteraturdata om **central søvnapnø (CSA)** og en potentiel klassevirkning af opioider bør en advarsel i pkt. 4.4 ændres for at beskrive risikoen for central søvnapnø med codein.
- c) 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 codein.
- d) 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**.
- e) I lyset af de foreliggende data om **pankreatitis** og **sphincter Oddi-dysfunktion** fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme anses en årsagssammenhæng mellem codein og pankreatitis/sphincter Oddi-dysfunktion for i det mindste at være en rimelig mulighed. Produktinformationen bør derfor ændres i overensstemmelse hermed, og pkt. 4.4 og 4.8 bør opdateres.
- f) 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.

Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

Opdatering af indlægssedlens pkt. 2 for at tilføje en **sort boks-advarsel** om arten af det opioidholdige produkt og risikoen for afhængighed og misbrug (alle produkter).

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

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for codein er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder codein, 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

[for produkter med hoste alene som indikation]

Produktresumé

- Pkt. 4.2

Administration

...

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)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed samt misbrug af opioider

(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).

Patienten bør gøres opmærksom på de risici og tegn på opioidbrugsforstyrrelser, der fremgår af indlægssedlen. Hvis disse tegn opstår, bør patienterne kontakte deres læge.

Hos patienter, der oplever tegn og symptomer på opioidbrugsforstyrrelser og/eller stofsøgende adfærd, kan det være nødvendigt at gennemgå samtidig behandling med opioider og psykoaktive lægemidler (f.eks. benzodiazepiner) og rådføring med en specialist i afhængighed.

- Pkt. 4.8

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

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til lægemiddelafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed 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.

- Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Tolerans og fysisk/psykisk afhængighed

Dette lægemiddel indeholder codein, 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 brugstiden 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 hoste.**
- 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 [produktnavn]).

- Punkt 3

3. Sådan skal du tage [produktnavn]

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

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 anvendes i det kortest mulige tidsrum, der er nødvendigt for at lindre symptomerne.

Opioidbrugsforstyrrelser

[for alle andre produkter]

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 codeinbehandling, 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)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed samt misbrug af opioider (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 behandling med [produktnavn] og under behandlingen bør behandlingsmålene og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandling bør patienten også orienteres om risiciene for og tegnene på opioidbrugsforstyrrelser. Hvis disse tegn opstår, bør patienterne kontakte deres læge.

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 opioidmisbrug bør det overvejes at konsultere en specialist i afhængighed.

- Pkt. 4.8

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

Lægemedelafhængighed

Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til lægemiddelafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed 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.

- Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Tolerans og fysisk/psykisk afhængighed

<u>Dette lægemiddel indeholder codein, som er et opioidlægemiddel. Det kan forårsage fysisk og/eller psykisk afhængighed.</u>
--

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 brugstiden 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> <hoste>.**
- **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 [produktnavn]).

- Punkt 3

3. Sådan skal du tage [produktnavn]

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

Før du påbegynder behandlingen og regelmæssigt under behandlingen, vil din læge drøfte med dig, hvad du kan forvente ved brug af [produktnavn], 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 [produktnavn]").

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 anvendes i det kortest mulige tidsrum, der er nødvendigt for at lindre symptomerne.

Central søvnapnø

Hvis en lignende formulering ikke allerede er gennemført, anbefales følgende ændringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder codein (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. Det bør overvejes at reducere den totale opioiddosis hos patienter med central søvnapnø.

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.

Hyperalgesi

Hvis en lignende formulering ikke allerede er gennemført, anbefales følgende ændringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder codein, og som er angivet til behandling af smerter (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 codein. 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.**

Lægemiddelinteraktion med gabapentinoider

Produktresumé

- Pkt. 4.5

Følgende interaktion bør 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 potentiering 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 potentiering af CNS-effekter (se pkt. 4.8).").

Samtidig anvendelse af <produkt> sammen med andre depressanter i centralnervesystemet [...] 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 punktliste 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 lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig eller måske tager anden medicin.

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

Hepatobiliære sygdomme, 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

Codein kan forårsage dysfunktion og spasmer i sphincter Oddi og dermed øge risikoen for symptomer fra galdevejene og pankreatitis. Codein skal derfor administreres med forsigtighed hos patienter med pankreatitis og sygdomme i galdevejene.

- 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

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 galdegangssystemet (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.

Utilsigtet eksponering og opbevaring på et sikkert sted

Indlægsseddel

- Punkt 5.

Opbevaring af <produktnavn>

[...]

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 gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i oktober 2025
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	30. november 2025
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	29. januar 2026