

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 codein/ibuprofen er de videnskabelige konklusioner følgende:

- I lyset af forhåndenværende indberetninger om tilfælde efter markedsføring og data fra litteraturen om **risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug**, og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i anden produktinformation for produkter, der indeholder opioider, som for eksempel tramadol, er en opdatering af pkt. 4.2, 4.4 og 4.8 i produktresuméet berettiget for at forbedre oplysningerne om risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug ved at tilføje oplysninger om de negative konsekvenser ved stofmisbrug og identificerede risikofaktorer, i overensstemmelse med den ordlyd, der allerede er i brug for andre opioider, og ved at anbefale, at der iværksættes en stofstrategi, før brug af codein påbegyndes, med henblik på at begrænse behandlingens varighed.
- I lyset af forhåndenværende data fra litteraturen om **central søvnapnø** og en potentiel klassevirkning ved opioider skal en advarsel i pkt. 4.4 ændres med tilføjelsen af risikoen for central søvnapnø ved brug af codein.
- I lyset af forhåndenværende data fra litteraturen om **hyperalgesi** anses en opdatering af pkt. 4.4 i produktresuméet for at være berettiget, med tilføjelsen af en advarsel om risikoen for hyperalgesi ved brug af codein.
- I lyset af forhåndenværende indberetninger af tilfælde efter markedsføring og data fra litteraturen om ibuprofen anses en årsagssammenhæng mellem codein/ibuprofen og **Kounis' syndrom** for i det mindste at være en rimelig mulighed. I overensstemmelse med dette skal pkt. 4.8 i produktresuméet opdateres, og der skal tilføjes en advarsel i pkt. 4.4.
- I lyset af forhåndenværende indberetninger om tilfælde efter markedsføring om risikoen for **intoksikation hos pædiatriske patienter** skal indlægssedlen ændres i overensstemmelse hermed for at understrege behovet for at opbevare produkter med fastdosiskombination på et sikkert sted.
- I lyset af forhåndenværende data fra litteraturen om interaktionen mellem opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i anden produktinformation for produkter, der indeholder opioider, er en opdatering af pkt. 4.5 i produktresuméet, som afspejler **interaktioner med gabapentinoider**, berettiget.
- I lyset af forhåndenværende data om **pancreatitis/dysfunktion af sphincter Oddi** fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder i visse tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, anses en årsagssammenhæng mellem codein og pancreatitis/dysfunktion af sphincter Oddi for i det mindste at være en rimelig mulighed, og produktinformationen skal ændres i overensstemmelse hermed.

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 codein/ibuprofen er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende codein/ibuprofen 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)>

Opioïdmisbrug

Produktresumé

- Pkt. 4.2

Ordlyden <i tilfælde af ordineret brug> skal anvendes, hvis fastdosiskombinationen fås uden recept.
Administration

...

Behandlingens mål og seponering

Før behandling med [produktnavn] iværksættes, skal der aftales en behandlingsstrategi med patienten, som omfatter behandlingens varighed og mål samt en plan for afslutning af behandlingen, i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen skal der <i tilfælde af ordineret brug> være hyppig kontakt mellem lægen og patienten, med henblik på at evaluere behovet for fortsat behandling, overvejelse af seponering og tilpasning af dosis efter behov. Når patienten ikke længere har behov for behandling med codein, kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. Ved fravær af tilstrækkelig smertedækning skal muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighed

[Produktnavn] må ikke anvendes i længere tid end nødvendigt.

- Pkt. 4.4

Den eksisterende advarsel skal ændres som følger (under hensyntagen til den pågældende advarsels eksisterende ordlyd):

Tolerans og opioïdmisbrug (misbrug og afhængighed)

Der kan udvikles tolerans, fysisk og psykisk afhængighed samt opioïdmisbrug efter gentagen administration af opioïder såsom [produktnavn]. Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til opioïdmisbrug. En højere dosis og en længere varighed af opioïdbehandlingen kan øge risikoen for at udvikle opioïdmisbrug. Misbrug eller bevidst forkert brug af [produktnavn] kan føre til en overdosis og/eller dødsfald.

Der er indberettet alvorlige kliniske udfald, herunder dødsfald, i forbindelse med misbrug og afhængighed af kombinationer af codein/ibuprofen, især ved længere tids indtagelse af højere doser end de anbefalede. Disse indberetninger har omfattet indberetninger om gastrointestinal perforation, gastrointestinal blødning, svær anæmi, nyresvigt, renal tubulær acidose og svær hypokaliæmi forbundet med ibuprofen-komponenten.

Risikoen for at udvikle opioïdmisbrug er forhøjet hos patienter med stofmisbrug (herunder alkoholmisbrug) i den personlige eller familiære anamnese (forældre eller søskende), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med andre mentale lidelser i den personlige anamnese (herunder svær depression, angst og personlighedsforstyrrelse).

Før behandling med [produktnavn] iværksættes samt under behandlingen, skal behandlingsmål og en plan for seponering aftales med patienten (se pkt. 4.2). Desuden skal patienten før og under behandlingen oplyses om risici ved og tegn på opioidmisbrug samt alvorlige udfald. Patienten skal informeres om at kontakte lægen, hvis disse tegn opstår. Der kan forekomme abstinenssymptomer, for eksempel rastløshed og irritabilitet, når lægemidlet seponeres.

Patienten skal overvåges for tegn på stof søgende adfærd (for eksempel at bede om en ny recept før tid). Dette omfatter en gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive stoffer (såsom benzodiazepiner). En konsultation hos en misbrugsspecialist skal overvejes til patienter med tegn og symptomer på opioidmisbrug.

- Pkt. 4.8

Nedenstående afsnit skal tilføjes under tabellen eller beskrivelsen med en sammenfatning af bivirkningerne:

Stofafhængighed

Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til stofafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for stofafhængighed kan variere alt efter patientens individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

Den pågældende advarsels eksisterende ordlyd skal vises på et fremtrædende sted som en indrammet advarsel, og der skal tages højde for den eksisterende tekst som følger.

- Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Tolerans og afhængighed

Dette lægemiddel indeholder codein, som er et opioid. Gentagen brug af opioider kan medføre, at lægemidlet ikke længere virker lige så godt som før (man vænner sig til det – dette kaldes tolerans). Gentagen brug af [produktnavn] kan også føre til misbrug og afhængighed, og det kan resultere i en livstruende overdosis. Hvis du tager <produktnavn> i en længere periode end den anbefalede periode eller ved højere doser end de anbefalede doser, har du **øget risiko for, at disse bivirkninger opstår, og desuden** risiko for at få alvorlige skader. Disse alvorlige skader kan omhandle i maven/tarmene og nyrerne samt for at udvikle et meget lavt indhold af kalium i blodet. Disse bivirkninger kan være dødelige (se afsnit 4).

Afhængighed kan få dig til at føle, at du ikke længere er i kontrol over, hvor meget lægemiddel du skal tage, eller hvor ofte du skal tage det.

Risikoen for at blive afhængig er forskellig fra person til person. Du kan have større risiko for at blive afhængig af [produktnavn], hvis:

- du eller nogen i din familie nogensinde har haft et misbrug eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller narkotika.

- du ryger.

- du nogensinde har haft problemer med din sindstilstand (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre mentale lidelser.

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

– Du er nødt til at tage lægemidlet i længere tid, end lægen har sagt, du skulle tage det

– Du er nødt til at tage mere end den anbefalede dosis

– Du føler, at du er nødt til at blive ved med at tage lægemidlet, også selvom det ikke lindrer dine smerter

– Du bruger lægemidlet af andre årsager, end dem lægemidlet blev udskrevet til, for eksempel "for at holde mig rolig" eller "for at hjælpe mig med at sove"

– Du har flere gange forsøgt at holde op med eller styre dit forbrug af lægemidlet, uden held

– Du får det dårligt, når du holder op med at tage lægemidlet, og du får det bedre, når du tager det igen ("abstinenser").

Hvis du bemærker et eller flere af disse tegn, skal du tale med lægen om, hvad det bedste behandlingsforløb er for dig, herunder hvornår det er passende at holde op med at tage lægemidlet, og hvordan du holder op med at tage det på en sikker måde (se afsnit 3, Hvis du holder op med at tage [produkt navn]).

- Afsnit 3

3. Sådan skal du tage [produkt navn]

Ordlyden <Hvis du har fået ordineret [produkt navn]:> skal kun anvendes, hvis fastdosiskombinationen fås uden recept.

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

<Den anbefalede dosis er ...>

<Hvis du har fået ordineret [produkt navn]: >Før behandlingen påbegyndes og med jævne mellemrum under behandlingen, vil lægen tale med dig om, hvad du kan forvente, når du bruger [produkt navn], hvornår og hvor længe du skal tage det, hvornår du skal kontakte lægen, og hvornår du skal holde op med at bruge det (se også Hvis du holder op med at tage [produkt navn]).

Central søvnapnø

Hvis der ikke allerede findes en lignende ordlyd, anbefales det at implementere nedenstående ændringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder codein/ibuprofen (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. Overvej at nedsætte den samlede opioiddosis hos patienter, der har central søvnapnø.

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

[Produktnavn] kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser som for eksempel søvnapnø (ophold i vejrtrækningen under søvn) og søvnrelateret hypoxæmi (lavt indhold af ilt i blodet). Symptomerne kan omfatte ophold i vejrtrækningen under søvn, opvågnen om natten på grund af åndenød, problemer med at sove igennem eller overdreven døsighed om dagen. Kontakt lægen, hvis du eller en anden person observerer disse symptomer. Lægen vil måske overveje at nedsætte din dosis.

Hyperalgesi

Hvis der ikke allerede findes en lignende ordlyd, anbefales det at implementere nedenstående ændringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder codein/ibuprofen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning).

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Som med andre opioider skal muligheden for opioidinduceret hyperalgesi overvejes ved utilstrækkelig smertedækning efter en øget dosis codein. Dosisreduktion eller revision af behandlingen kan være indiceret.

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler

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

- Du får smerter eller bliver mere følsom over for smerter (hyperalgesi), som ikke kan lindres med en højere dosis af lægemidlet.

Kounis' syndrom

Hvis der ikke allerede findes en lignende ordlyd, anbefales det at implementere nedenstående ændringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder codein/ibuprofen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~).

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære virkninger

(...)

Der er indberettet tilfælde af Kounis' syndrom hos patienter, som blev behandlet med ibuprofenholdige produkter såsom [produktnavn]. Kounis' syndrom er blevet defineret som kardiovaskulære symptomer som følge af en allergisk reaktion eller overfølsomhedsreaktion forbundet med konstriktion af koronararterier, som potentielt kan føre til myokardieinfarkt.

- Pkt. 4.8

Nedenstående bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Hjerte med hyppigheden "**ikke kendt**":

Kounis' syndrom

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]

Der er blevet indberettet tegn på en allergisk reaktion over for dette lægemiddel, som indeholder ibuprofen, herunder vejrtrækningsproblemer, hævelser i ansigtet og på halsen (angioødem) samt smerter i brystet. Hold straks op med at tage [produktnavn], og kontakt lægen eller akutmodtagelsen med det samme, hvis du bemærker et eller flere af disse tegn.

- Afsnit 4

Bivirkninger

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

Smerter i brystet, hvilket kan være et tegn på en potentielt alvorlig allergisk reaktion, der kaldes Kounis' syndrom.

Utilsigtet eksponering og opbevaring på et sikkert sted

Indlægsseddel

- Afsnit 5.

Opbevaring

[...]

Nedenstående oplysninger skal tilføjes. Hvis der er eksisterende tekst vedrørende anbefalet opbevaring (f.eks. temperatur eller aflåst område), skal den nye tekst tilføjes direkte over eller direkte under de eksisterende oplysninger, alt efter hvad der passer bedst.

Opbevar lægemidlet på et sikkert sted, hvor andre ikke kan få adgang til det. Det kan medføre alvorlige skader og være dødeligt for andre, som det ikke er beregnet til.

Lægemiddelinteraktion med gabapentinoider

Produktresumé

- Pkt. 4.5

Nedenstående interaktion skal tilføjes. Hvis der allerede er en identisk ordlyd i produktresuméets pkt. 4.5 i form af "Samtidig anvendelse af <produkt navn> og [...] kan medføre respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller dødsfald.", kan den nye foreslåede tekst (dvs. "gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)") tilføjes til den eksisterende sætning. Hvis der ikke allerede findes en ordlyd, der er identisk med ovenstående, i produktresuméets pkt. 4.5, kan den nye foreslåede sætning tilføjes direkte efter en anden eksisterende ordlyd om interaktion med andre centralt virkende stoffer, som kan medføre forstærkning af virkninger på centralnervesystemet (f.eks. direkte efter "Der skal tages højde for en forstærkning af virkninger på centralnervesystemet ved samtidig anvendelse af <produkt navn> og andre centralt virkende stoffer, herunder alkohol (se pkt. 4.8).").

Samtidig anvendelse af <produkt navn> og andre centralnervesystemhæmmende stoffer [...], og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller dødsfald (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Skal tilføjes til en eksisterende punktopstilling i afsnittet "Brug af andre lægemidler sammen med <produkt navn>" (f.eks. med underoverskriften "Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler" (eller lignende) eller "Du har større risiko for at få bivirkninger, hvis du tager" (eller lignende).).

Brug af andre lægemidler sammen med [produktnavn]

Fortæl det altid til 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 for epilepsi eller nervesmerter (neuropatiske smerter)

Lever og galdeveje, pancreatitis og dysfunktion af sphincter Oddi

Produktresumé

Den pågældende advarsels eksisterende ordlyd skal erstattes med teksten nedenfor, med fed skrift og understregning som relevant.

- Pkt. 4.4

Lever og galdeveje

Codein kan forårsage dysfunktion af og spasmer i sphincter Oddi og dermed øge risikoen for symptomer fra galdevejene og pancreatitis. Derfor skal der udvises forsigtighed ved administration af codein/ibuprofen til patienter med pancreatitis og galdevejssygdomme.

- Pkt. 4.8

Hvis bivirkningerne "pancreatitis" og "dysfunktion af sphincter Oddi" allerede er medtaget i pkt. 4.8 med en anden hyppighed, skal den eksisterende hyppighed beholdes.

Nedenstående bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Mave-tarm-kanalen med hyppigheden "ikke kendt":

pancreatitis

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

dysfunktion af sphincter Oddi

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Den pågældende advarsels eksisterende ordlyd skal erstattes med teksten nedenfor, med fed skrift og understregning som relevant.

Advarsler og forsigtighedsregler

[...]

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

- Afsnit 4.

Andre bivirkninger:

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

Symptomer forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) og galdevejene (et problem med en klap i indvoldene, som kaldes "dysfunktion af sphincter Oddi"), f.eks. kraftige smerter i den øvre del af maven, der eventuelt stråler om i ryggen, kvalme, opkastning eller feber.

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i juli 2024
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	08/09/2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	07/11/2024