

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/paracetamol er de videnskabelige konklusioner følgende:

- a) I lyset af tilgængelige data fra litteraturen og spontane indberetninger om **interaktion mellem opioider og gabapentinoider** (gabapentin og pregabalin) og under hensyntagen til eksisterende advarsler i andre produktinformationer for opioidholdige produkter, er en opdatering af pkt. 4.5 i produktresuméet berettiget for at afspejle interaktionen med gabapentinoider.
- b) I lyset af de tilgængelige data om **dysfunktion i Oddis sfinkter** fra litteraturen og spontane indberetninger, og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme anses en årsagssammenhæng mellem codein/paracetamol og dysfunktion i Oddis sfinkter for at være en i det mindste rimelig mulighed. Derfor bør produktinformationen ændres i overensstemmelse hermed, og en opdatering af pkt. 4.4 og 4.8 er berettiget.
- c) I lyset af tilgængelige data fra litteraturen om **hyperalgesi**, og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i andre produktinformationer for opioidholdige produkter, såsom codein, morfin og codein/ibuprofen, anses en opdatering af produktresuméet pkt. 4.4 for at være berettiget for at advare mod risikoen for hyperalgesi med codein.
- d) I lyset af tilgængelige data fra litteraturen om **central søvnapnø (CSA)** og opioiders potentielle klassevirkning bør en advarsel ændres i pkt. 4.4 for at beskrive risikoen for central søvnapnø med codein.
- e) I lyset af tilgængelige data fra litteraturen om **risikoen for opioidbrugsforstyrrelse (OUD)**, og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i andre produktinformationer for opioidholdige produkter, såsom codein, tramadol og codein/ibuprofen, er det berettiget at opdatere pkt. 4.2, 4.4 og 4.8 i produktresuméet for at styrke mærkningen vedrørende risikoen for lægemiddelafhængighed/lægemiddelmisbrug ved at tilføje negative konsekvenser af opioidbrugsforstyrrelse og risikofaktorer, der er identificeret i overensstemmelse med den ordlyd, der allerede er implementeret for andre opioider, og ved at anbefale, at der fastlægges en lægemiddelstrategi inden codein påbegyndes, for at begrænse behandlingens varighed.
- f) I lyset af tilgængelige data fra litteraturen og spontane indberetninger om risiko for **utilsigtet eksponering (pædiatrisk forgiftning)** bør indlægssedlen ændres i overensstemmelse hermed for at fremhæve behovet for at opbevare produktet på et sikkert og aflåst sted.

PRAC konkluderede, at produktinformationerne for produkter, der indeholder codein/paracetamol, skal ændres i henhold hertil.

Indlægssedlen er blevet opdateret i henhold hertil.

Opdater indlægssedlens punkt 2 for at tilføje en **sort boks-advarsel** om arten af det opioidholdige produkt og risikoen for vanedannelse og afhængighed, i overensstemmelse med den advarsel, der for nylig blev vedtaget i PSUSA-proceduren for codein som enkeltstof (PSUSA/00000843/202501).

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

a. Lægemiddelinteraktion med gabapentinoider

Produktresumé

- Pkt. 4.5

En interaktion skal tilføjes på følgende måde:

Hvis der allerede er inkluderet identisk ordlyd i produktresuméets pkt. 4.5 som " Samtidig anvendelse af <produktnavn> 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 denne ordlyd ikke allerede er inkluderet i produktresuméets pkt. 4.5, kan den nye foreslåede sætning tilføjes umiddelbart efter en eventuel eksisterende ordlyd om interaktion med andre centralt virkende lægemidler, der kan føre til en forstærkning af CNS-virkningerne.

En henvisning til pkt. 4.4 bør kun inkluderes, hvis interaktion, der fører til additiv CNS-virkning og respirationsdepression, også er beskrevet i pkt. 4.4. Der foreslås ingen ny ordlyd for pkt. 4.4.

Samtidig anvendelse af <produktnavn> og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller dødsfald (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

- Pkt. 2

Skal tilføjes en eksisterende liste af bullets i punktet "Brug af andre lægemidler sammen med <produktnavn>" (f.eks. med underoverskriften "Fortæl det altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler" (eller lignende) eller "Risikoen for bivirkninger øges, hvis du tager" (eller lignende).)

Brug af andre lægemidler sammen med [produktnavn]

Fortæl det 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 eller nervesmerter (neuropatiske smerter)**

b. Dysfunktion i Oddis sfinkter og sygdomme i lever og galdeveje

Produktresumé

- Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføjes som følger:

Den eksisterende tekst vedrørende den pågældende advarsel bør erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understreget, alt efter hvad der er relevant.

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 / paracetamol til patienter med pancreatitis og galdevejssygdomme.

- Pkt. 4.8

Den følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen Lever og galdeveje med en hyppighed på "ikke kendt":

Hvis bivirkningen "dysfunktion i Oddis sfinkter" allerede er inkluderet i pkt. 4.8 med en anden hyppighed, bør den eksisterende hyppighed blive der.

dysfunktion af sphincter Oddi

Indlægsseddel

- Pkt. 2

Den eksisterende tekst vedrørende den pågældende advarsel bør erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understreget, alt efter hvad der er 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.

- Punkt 4.

Andre bivirkninger:

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

problem, der påvirker en klap i tarmsystemet (dysfunktion i Oddis sfinkter)

c. Hyperalgesi

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Hvis der endnu ikke er vedtaget en sammenlignelig ordlyd, anbefales følgende opdateringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder codein/paracetamol-kombinationen:

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

- Pkt. 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever nogle af følgende symptomer, mens du <tager> <bruger> <produktnavn>

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

d. Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø

Produktresumé

- Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføjes som følger:

Teksten nedenfor bør fremlægges separat, uanset de allerede eksisterende oplysninger om respirationsdepression, der er nævnt i punktet "Risiko forbundet med samtidig brug af sederende lægemidler såsom benzodiazepiner eller lignende stoffer".

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

- Pkt. 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 døsigthed om dagen. Kontakt lægen, hvis du eller en anden person observerer disse symptomer. Lægen vil måske overveje at nedsætte din dosis.

e. Opioidbrugsforstyrrelse (OUD)

Produktresumé

- Pkt. 4.2

Administration

...

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med [produktnavn] iværksættes, skal der aftales en behandlingsstrategi med patienten, som omfatter behandlingsvarighed og -mål samt en plan for afslutning af behandlingen, i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen skal der 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 smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighed

Hvis der er eksisterende tekst, der angiver en maksimal varighed af anvendelsen, bør følgende ordlyd tilføjes til denne i stedet for at erstatte den.

Behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt, og hvis der ikke opnås effektiv smertelindring, skal patienterne /plejerne rådes til at søge rådgivning fra en læge.

- Pkt. 4.4

Den eksisterende advarsel bør ændres som følger (den eksisterende tekst om den pågældende advarsel bør erstattes af følgende punkt, hvor det er relevant):

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Der kan udvikles tolerance, fysisk og psykisk afhængighed samt opioidmisbrug (opioid use disorder, OUD) efter gentagen administration af opioider såsom [produkt navn]. Gentagen brug af [produkt navn] kan føre til OUD. En højere dosis og en længere varighed af opioidbehandlingen kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller bevidst forkert brug af [produkt navn] kan føre til en overdosis og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forhøjet hos patienter med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug) i den personlige eller familiære anamnese (forældre eller søskende), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med andre psykiske lidelser i den personlige anamnese (herunder svær depression, angst og personlighedsforstyrrelse).

Før behandling med [produkt navn] 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 OUD. Patienten skal informeres om at kontakte lægen, hvis disse tegn opstår.

Patienten skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlig anmodning om receptfornyelse). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykoaktive stoffer (såsom benzodiazepiner). En konsultation hos en misbrugsspecialist skal overvejes til patienter med tegn og symptomer på OUD.

- Pkt. 4.8

Følgende punkt skal tilføjes under tabellen eller beskrivelsen, der opsummerer bivirkningerne:

Lægemedelafhængighed

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

Indlægsseddel

Den eksisterende tekst vedrørende den pågældende advarsel bør erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understreget, alt efter hvad der er relevant.

- Punkt 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Tolerance og afhængighed

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

Gentagen brug af opioider kan medføre, at lægemidlet er mindre effektivt (du bliver vant til det, kendt som tolerance). Gentagen brug af [produkt navn] kan også føre til misbrug og

afhængighed, og det kan resultere i en livstruende overdosis. Risikoen for disse bivirkninger kan stige i takt med en højere dosis og længere behandlingsvarighed.

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 ulovlige stoffer ("afhængighed").
- du ryger.
- du nogensinde har haft problemer med din sindstilstand (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.

Hvis du bemærker nogen af følgende tegn, mens du tager [produktnavn], kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig:

- Du har behov for at tage lægemidlet i længere tid, end anbefalet af din læge
- Du har behov for 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 <smarter>
- Du bruger lægemidlet af andre årsager, end dem lægemidlet blev udskrevet til, f.eks. "for at være rolig" eller "for at hjælpe mig med at sove"
- Du har gjort gentagne, mislykkede forsøg på at stoppe eller kontrollere brugen af lægemidlet
- 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 nogen 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 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 behandlingen påbegyndes og med jævne mellemrum under behandlingen, vil lægen tale med dig om, hvad du kan forvente, når du bruger [produktnavn], 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 [produktnavn]).

Hvis der er eksisterende tekst, der angiver en maksimal varighed af anvendelsen, bør følgende ordlyd tilføjes til denne i stedet for at erstatte den.

[Produktnavn] skal bruges i den korteste periode, der er nødvendig for at lindre symptomerne. Hvis der ikke opnås effektiv smertelindring, mens du tager lægemidlet, skal du søge rådgivning hos en læge.

f. Utilsigtet eksponering og opbevaring på et sikkert sted

Indlægsseddel

- Punkt 5.

Opbevaring

[...]

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

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.

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i november 2025
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	28. december 2025
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	26. februar 2026