

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner

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

Opioidbrugsforstyrrelse (Opioid Use Disorder, OUD)

I lyset af tilgængelige data om risikoen for opioidbrugsforstyrrelse (OUD) fra litteraturen, en plausibel virkningsmekanisme for pethidin og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i produktinformationen for andre opioidholdige produkter, mener PRAC, at mærkningen af pethidin bør understrege risikoen for medicinafhængighed/medicinmisbrug ved at tilføje negative konsekvenser af OUD og risikofaktorer samt give yderligere information om OUD til de ordinerende læger og patienterne. PRAC konkluderer, at produktinformationen for produkter, der indeholder pethidin, skal ændres i overensstemmelse hermed.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

I lyset af tilgængelige data om søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser fra den videnskabelige litteratur, en plausibel virkningsmekanisme, der peger på en klasseeffekt for opioider, der gælder for både langsigtet og kortsigtet brug, og under hensyntagen til de nyligt tilføjede advarsler for adskillige andre opioider, konkluderede PRAC, at produktinformationen for pethidinholdige produkter bør ændres til at inkludere en advarsel om risikoen for søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser.

Da der ikke findes tilstrækkelige pethidin-specifikke data, er der i øjeblikket ikke behov for at opdatere listen over bivirkninger.

Interaktion med gabapentinoider og antikolinergika/lægemedler med antikolinerg aktivitet

I lyset af tilgængelige data om risici forbundet med lægemiddelinteraktioner mellem gabapentinoider og antikolinergika/lægemedler med antikolinerg aktivitet og opioider fra litteraturen, under hensyntagen til de nyligt tilføjede advarsler for adskillige andre opioider og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, der gælder for pethidin, anser PRAC en årsagssammenhæng mellem pethidin og risikoen for lægemiddelinteraktioner med gabapentinoider og antikolinergika/lægemedler med antikolinerg aktivitet for at være i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder pethidin, bør ændres for at imødegå disse interaktioner.

Sphincter Oddi-dysfunktion og lever- og galdevejsforstyrrelser

I lyset af tilgængelige data om sphincter Oddi-dysfunktion fra den videnskabelige litteratur, en plausibel virkningsmekanisme, der peger på en klasseeffekt for opioider, der gælder for både langsigtet og kortsigtet brug, og under hensyntagen til de nyligt tilføjede advarsler for adskillige andre opioider, konkluderede PRAC, at produktinformationen for pethidinholdige produkter bør ændres til at inkludere en advarsel om risikoen for sphincter Oddi-dysfunktion og forsigtig anvendelse hos følsomme patientgrupper.

Da der ikke findes tilstrækkelige pethidin-specifikke data, er der i øjeblikket ikke behov for at opdatere listen over bivirkninger.

Hyperalgesi

I lyset af tilgængelige data om hyperalgesi fra den videnskabelige litteratur, en plausibel virkningsmekanisme, der peger på en klasseeffekt for opioider, og under hensyntagen til de nyligt tilføjede advarsler for adskillige andre opioider, konkluderede PRAC, at produktinformationen for pethidinholdige produkter bør ændres til at inkludere en advarsel om risikoen for hyperalgesi.

Da der ikke findes tilstrækkelige pethidin-specifikke data, er der i øjeblikket ikke behov for at opdatere listen over bivirkninger.

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for sin anbefaling.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for pethidin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/lægemidler, der indeholder pethidin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelse ændres.

Bilag II

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

Følgende ændringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder det aktive stof pethidin, anbefales (ny tekst **understreget og med fed skrift** , slettet tekst gennemstreget):

Opioidbrugsforstyrrelse (Opioid Use Disorder, OUD)

Produktresumé

- Punkt. 4.2

Administration

[...]

Behandlingsmål og seponering

Før påbegyndelse af behandling med [produktnavn] bør der sammen med patienten aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for behandlingens afslutning, 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 dosis om nødvendigt. Når en patient ikke længere har brug for behandling med [produktnavn], kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom overvejes (se afsnit 4.4).

Behandlingens varighed

Hvis der findes tekst, der angiver en maksimal anvendelsesvarighed, bør følgende formulering tilføjes til denne i stedet for at erstatte den.

[Produktnavn] bør ikke anvendes længere end nødvendigt.

- Pkt. 4.4

*For nedenstående anbefalinger bør den eksisterende formulering i de pågældende advarsler erstattes af følgende tekster, der er fremhævet med **fed skrift og understreget** efter behov.*

Der skal tilføjes advarsler som følger:

Tolerance og opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed og opioidbrugsforstyrrelse (OUD) kan opstå ved gentagen administration af opioider såsom [produktnavn].

Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (OUD). En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller tilsigtet forkert brug af [produktnavn] kan resultere i overdosis og/eller død. Risikoen for at udvikle OUD er højere hos patienter med en personlig eller familiær historie (forældre eller søskende) med stofmisbrugsforstyrrelse (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig historie med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før påbegyndelse af behandling med [produktnavn] og under behandlingen bør behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se afsnit 4.2).

Før og under behandlingen bør patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn opstår, bør patienterne rådes til at kontakte deres læge.

Patienter vil skulle overvåges for tegn på medicinsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om genopfyldning). Dette omfatter gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive lægemidler (som benzodiazepiner).

For patienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultation hos en afhængighedsspecialist overvejes.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassen "Psykiske forstyrrelser" med hyppigheden "Ikke kendt":

Stofafhængighed

Følgende oplysninger skal tilføjes under tabellen over bivirkninger under underafsnit c. **Beskrivelse af udvalgte bivirkninger :**

Medicinafhængighed

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

Indlægsseddel

- Punkt. 2.

Advarsler og forsigtighedsregler

Eksisterende formuleringer af de pågældende advarsler bør erstattes af følgende tekster, der er fremhævet med fed skrift og understreget efter behov.

Tolerance, afhængighed og misbrug

Dette lægemiddel indeholder pethidin, som er et opioid. Det kan forårsage afhængighed og/eller misbrug.

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

Afhængighed eller misbrug kan få dig til at føle, at du ikke længere har kontrol over, hvor meget medicin 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 af eller få et misbrug af [produktnavn], hvis:

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

- Du er ryger.

- Du nogensinde har 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 eller flere af følgende tegn, mens du tager [produktnavn], kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig eller misbruger:

- Du har behov for at tage medicinen i længere tid end anbefalet af din læge

- Du har behov for at tage mere end den anbefalede dosis

- Du føler måske, at du har brug for at fortsætte med at tage din medicin, selvom den ikke hjælper med at lindre dine smerter.

- Du bruger medicinen af andre årsager, end den er ordineret til, 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 medicinen

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

Hvis du bemærker nogen af disse tegn, skal du tale med din læge for at drøfte det 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]).

- Punkt. 3

3. Sådan skal du tage [produktnavn]

<Tag> <Brug> altid *denne medicin nøjagtigt efter lægens <eller apotekets> anvisning*. Er <De> <du> i tvivl, så spørg <lægen> <,> <eller> <apotekspersonalet>.>

<Den anbefalede dosis er...>

Før påbegyndelse af behandlingen og regelmæssigt under behandlingen vil din læge tale med dig om, 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, skal denne bevares.

[Produktnavn] skal anvendes i den kortest mulige periode, der er nødvendig for at lindre symptomerne. Hvis der ikke opnås effektiv smertelindring under indtagelse af medicinen, skal du søge råd hos en læge.

- Afsnit 4

Mulige bivirkninger:

Tilføj bivirkningen "Medicinafhængighed" med hyppigheden "Ikke kendt" (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) som følger:

Du kan blive afhængig af [produktnavn] (for yderligere information se afsnit 2 Advarsler og forsigtighedsregler).

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter, der præsenterer CSA, skal det overvejes at reducere den samlede 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, natlig opvågning på grund af åndenød, problemer med at holde søvnen eller overdreven døsighed i løbet af dagen. Hvis du eller en anden person observerer disse symptomer, skal du kontakte din læge. Din læge kan overveje en dosisnedsættelse.

Lægemedelinteraktion med gabapentinoider og antikolinergika/lægemedler med antikolinerg aktivitet

Produktresumé

- Punkt. 4.5

Interaktioner skal tilføjes som følger:

Samtidig administration af [produktnavn] og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død (se pkt. 4.4).

Krydsreference til afsnit 4.4 skal tilføjes, hvor det er relevant.

Samtidig administration af [produktnavn] med antikolinergika eller lægemedler med antikolinerg aktivitet (f.eks. tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelafslappende midler, antiparkinson-lægemedler) kan medføre øgede antikolinerge uønskede virkninger (se pkt. 4.4).

Krydsreference til afsnit 4.4 skal tilføjes, hvor det er relevant.

Indlægsseddel

- Punkt. 2.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, hvis du har taget eller tager følgende:

- Gabapentin eller pregabalin (lægemedler, der anvendes til behandling af epilepsi, nervesmerter eller angst).

[...]

- Lægemedler til behandling af depression;

- Lægemedler, der anvendes til behandling af allergier, køresyge eller kvalme (antihistaminer

eller antiemetika);

- Lægemidler til behandling af psykiatriske sygdomme (antipsykotika eller neuroleptika);

- Muskelafslappende midler;

- Lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom.

Sphincter Oddi-dysfunktion og lever- og galdevejsforstyrrelser

Produktresumé

- Pkt. 4.4

*Den eksisterende formulering i den pågældende advarsel skal erstattes af følgende-(**ny tekst understreget og med fed skrift**, slettet tekst overstreget) efter behov.*

Lever- og galdeveje

Pethidin kan forårsage dysfunktion og spasmer i sphincter Oddi, hvilket øger risikoen for galdevejssymptomer og pancreatitis. Derfor skal pethidin administreres med forsigtighed til patienter med pancreatitis og sygdomme i galdevejene.

Indlægsseddel

- Punkt. 2.

Advarsler og forsigtighedsregler

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

Kontakt lægen, 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 (pancreatitis) eller galdevejene.

Hyperalgesi

Produktresumé

Hvis en lignende formulering ikke allerede er implementeret, anbefales følgende opdateringer af produktinformationen (ny tekst **understreget og med fed skrift**, slettet tekst gennemstreget).

- Punkt. 4.2

I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom overvejes (se afsnit 4.4).

- Pkt. 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Hyperalgesi

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

Indlægsseddel

- Punkt. 2.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med 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 din medicin.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne anbefaling

Tidsplan for implementering af denne anbefaling

Vedtagelse af CMDh's anbefaling:	CMDh-møde marts 2026
Fremsendelse af oversættelserne af bilagene til anbefalingen til de nationale kompetente myndigheder:	10. maj 2026
Implementering af anbefalingen i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	9. juli 2026