

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR, reglulega uppfærða(r) öryggisskýrslu(r) fyrir kódein/parasetamól, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

- a) Í ljósi fyrirliggjandi gagna úr fyrirliggjandi heimildum og sjálfsprottinna tilkynninga um **milliverkanir ópíóíða og gabapentínóíða** (gabapentíns og pregabalíns), og með hliðsjón af fyrirliggjandi viðvörunum í öðrum lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda ópíóíða, er réttlætanlegt að uppfæra kafla 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfsins til að endurspeglar milliverkanir við gabapentínóíða.
- b) Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um **starfstruflun í hringvöðva gallrásar** (e. sphincter of Oddi dysfunction), úr ritum og sjálfsprottum tilkynningum, og miðað við sennilegan verkunarhátt, er orsakasamhengi milli kódeins/parasetamóls og starfstruflun í hringvöðva gallrásar talið að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. Því ber að breyta upplýsingum um lyfið til samræmis við það og ástæða er til að uppfæra kafla 4.4 og 4.8.
- c) Í ljósi fyrirliggjandi gagna úr heimildum um **ofursársaukanæmi** og með hliðsjón af fyrirliggjandi viðvörunum í öðrum lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda ópíóíða eins og kódein, morfín og kódein/íbúprófen, er talin ástæða til að uppfæra kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfsins til að vara við hættu á ofursársaukanæmi af völdum kódeins.
- d) Í ljósi fyrirliggjandi gagna um miðlægan **kæfisvefn** (e. central sleep apnoea - CSA) og hugsanleg áhrif allra lyfja í flokki ópíóíða skal breyta viðvörun í kafla 4.4 til að lýsa hættunni á miðlægum kæfisvefni með kódeini.
- e) Í ljósi fyrirliggjandi gagna úr heimildum um **hættu á ópíóíðafíkn (OUD)** og með hliðsjón af fyrirliggjandi viðvörunum í öðrum lyfjaupplýsingum um ópíóíðalyf eins og kódein, tramadól og kódein/íbúprófen, er ástæða til uppfærslu á köflum 4.2, 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) til að auka upplýsingar um hættu á lyfjafíkn/lyfjamisnotkun með því að bæta við neikvæðum afleiðingum ofnotkunar ópíóíða og tengdum áhættuþáttum í samræmi við orðalag sem þegar hefur verið innleitt fyrir aðra ópíóíða og með því að mæla með því að gerð sé áætlun um lyfjanotkun áður en meðferð með kódeini hefst til að takmarka meðferðarlengd.
- f) Í ljósi fyrirliggjandi gagna úr heimildum og sjálfsprottinna tilkynninga um **útsetningu fyrir slysn (eitrun hjá börnum)** skal breyta fylgiseðlinum til samræmis við það til að leggja áherslu á nauðsyn þess að geyma lyfið á tryggum og öruggum stað.

PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda kódein/parasetamól.

Fylgiseðillinn er uppfærður til samræmis við það.

Uppfærðu 2. kafla um notkunarleyfi með því að bæta við **svörtum viðvörunarkassa** um eðli lyfja sem innihalda ópíóíða og hættu á ávanabindingu og fíkn, í samræmi við viðvörunina sem nýlega var samþykkt í PSUSA-ferlinu fyrir lyf sem innihalda aðeins kódein (PSUSA/00000843/202501).

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna um kódein/parasetamól, telur CMDh, að jafnvægið milli ávinnings og áhættu lyfja sem innihalda kódein/parasetamól haldist óbreytt, að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingum séu gerðar.

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfa (eins eða fleiri) skuli breytt.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

<Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum lyfjaupplýsinga (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða gegnumstrikaður)>

a. Lyfjamilliverkanir gabapentínóíða

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.5

Bæta skal við eftirfarandi milliverkun:

Ef eins orðalag er þegar að finna í kafla 4.5 í samantekt á lyfseðli lyfsins og „Samhliðanotkun <lyfs> með [...] getur valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi, mikilli slævingu, dái eða dauða.“, má bæta nýju tillögunni um texta (þ.e. „gabapentínóíðar (gabapentín og pregabalín)“) við núverandi setningu. Ef þetta orðalag er ekki þegar að finna í kafla 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfsins, má bæta nýju tillögunni að setningu beint við á eftir fyrirbyggjandi orðalagi um milliverkanir við önnur lyf sem verka á miðtaugakerfið og gætu aukið áhrif á miðtaugakerfið.

Einungis skal vísa í kafla 4.4 ef einnig er lýst milliverkunum sem leiða til viðbótaráhrifa á miðtaugakerfið og öndunarbælingar í kafla 4.4. Ekki er lagt til nýtt orðalag í kafla 4.4.

Samhliðanotkun <lyfs> með gabapentínóíðum (gabapentíni og pregabalíni) getur valdið öndunarbælingu, lágþrýstingi, mikilli slævingu, dái eða dauða (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

- Kafli 2

Á að bæta við núverandi lista yfir punktalista í kaflanum „Önnur lyf og <heiti lyfs>“ (t.d. með undirfyrirsögninni „Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur, hefur nýlega tekið eða gætir tekið önnur lyf“ (eða svipað) eða „Hættan á aukaverkunum eykst ef þú tekur“ (eða svipað).)

Notkun annara lyfja og [lyfjaheiti]

Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur, hefur nýlega tekið, eða kynnir að taka önnur lyf

Gabapentín eða pregabalín til meðferðar við flogaveiki eða verkjum vegna taugakvilla (taugaverkir)

b. Starfstruflun í hringvöðva gallrásar og kvillar í lifur og galli

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Bæta skal við eftirfarandi viðvörun:

Eftirfarandi viðvörunartexti skal koma í stað núverandi orðalags með feitletrun og undirstrikað eftir því sem við á.

Lifur og gall

Kódein getur valdið truflunum og krampa í hringvöðva gallrásar og þannig aukið hættuna á einkennum gallrásar og brisbólgu. Því þarf að gæta varúðar við gjöf kódeins/parasetamóls hjá sjúklingum með brisbólgu og sjúkdóma í gallrás.

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við líffæraflokkinn Lifur og gall með „óþekkttri tíðni“:

Ef aukaverkunin „Starfstruflun í hringvöðva gallrásar“ er þegar nefnd í kafla 4.8 með annarri tíðni, skal viðhalda núverandi tíðni.

Starfstruflun í hringvöðva gallrásar

Fylgiseðill

- Kafli 2

Eftirfarandi texti skal koma í stað núverandi orðalags um viðkomandi viðvörun feitletraður og undirstrikaður eftir því sem við á.

Varnaðarorð og varúðarreglur

[...]

Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir miklum verkjum í efri hluta kviðar sem hugsanlega leiðir í bakið, ógleði, uppköstum eða hita þar sem þetta gætu verið einkenni sem tengjast bólgu í brisi (brísbólgu) og gallvegum.

- 4. Kafli

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

vandamál sem hefur áhrif á loka í þörmum (starfstruflun í hringvöðva gallrásar)

c. Ofursársaukanæmi

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Ef sambærileg orðalag hefur ekki verið tekið upp, er mælt með eftirfarandi uppfærslum á lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda kódein/parasetamól samsetningu:

Eins og með aðra ópíóíða, skal íhuga möguleikann á ofursársaukanæmi vegna ópíóíða ef verkjastilling með auknum skammti af kódeini er ófullnægjandi. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta eða endurskoða meðferðina.

Fylgiseðill

- Kafli 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ráðfærðu þig við lækni eða lyfjafræðing ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum á meðan þú <tekur> <notar> <heiti lyfsins>

- **Ef þú finnur fyrir verkjum eða aukinni næmi fyrir verkjum (ofursársaukanæmi) sem breytist ekki við hærri skammt af lyfinu þínu.**

d. Svefntengdar öndunarraskanir, þ.m.t. miðlægur kæfisvefn

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Bæta skal við eftirfarandi viðvörðun:

Textinn hér að neðan ætti að vera settur sérstaklega fram, óháð þeim upplýsingum sem þegar eru til um öndunarbælingu sem nefndar eru í málsgreininni „Áhætta tengd samhliðanotkun róandi lyfja eins og bensódíazepína og skyldra lyfja“.

Ópíóíð geta valdið svefntengdum öndunarröskunum, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni og svefntengdum súrefnisskort. Notkun ópíóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni með skammtaháðum hætti. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum sem fá miðlægan kæfisvefn.

Fylgiseðill

- Kafi 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

Svefntengdar öndunarraskanir

[Lyfjaheiti] getur valdið svefntengdum öndunarröskunum eins og kæfisvefni (öndunarhlé í svefni) og svefntengdum súrefnisskort (lágt súrefnismagn í blóði). Einkennin geta m.a. verið öndunarhlé í svefni, að vaknað sé upp um nætur vegna mæði, erfiðleikar við að viðhalda svefni eða óhófleg syfja á daginn. Ef þú eða annar einstaklingur finnur fyrir þessum einkennum skaltu hafa samband við lækinn. Hugsanlega þarf lækinn að minnka skammtinn.

e. Ópíóíðafíkn

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafi 4.2

Lyfjagjöf

...

Meðferðarmarkmið og stöðvun meðferðar

Áður en meðferð með [lyfjaheiti] er hafin skal ákveða meðferðaráætlun í samráði við sjúklinginn, þar á meðal meðferðarlengd og meðferðarmarkmið, og áætlun um lok meðferðar, í samræmi við verkjastjórnunarleiðbeiningar. Meðan á meðferð stendur skal vera reglulegt samband milli læknis og sjúklings til að meta þörf á áframhaldandi meðferð, og til að meta hvenær hætta eigi meðferð og aðlaga skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarfnast ekki frekari meðferðar með kódeini kann að vera ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni. Ef ekki er hægt að ná fullnægjandi stjórn á verkjum skal íhuga möguleikann á ofursársaukanæmi, þolmyndun og framvindu undirliggjandi sjúkdóms (sjá kafla 4.4).

Lengd meðferðar

Þar sem fyrirliggjandi texti tilgreinir hámarksnotkunartíma ætti að bæta eftirfarandi orðalagi við hann í stað þess að skipta honum út.

Meðferðartími ætti að vera eins stuttur og mögulegt er og ef engin virk verkjastilling næst skal ráðleggja sjúklingum/umönnunaraðilum að leita áhlits læknis.

- Kafi 4.4

Núverandi viðvörðun ætti að breyta sem hér segir (núverandi orðalag í viðkomandi viðvörðun ætti að skipta út fyrir eftirfarandi málsgrein eftir því sem við á):

Þol og óþiðafíkn (misnotkun og ávanabinding)

Þol, líkamleg og andleg ávanabinding og óþiðafíkn geta myndast við endurtekna gjöf óþiðaða eins og [heiti lyfs]. Endurtekin notkun [lyfjaheiti] getur leitt til óþiðafíknar. Stærri skammtur og lengri meðferð með óþiðaðum getur aukið hættuna á að óþiðafíkn þróist. Misnotkun eða vísitandi röng notkun á [lyfjaheiti] getur leitt til ofskömmtnar og/eða dauða. Hættan á að þróa með sér óþiðafíkn er aukin hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar á meðal áfengissýki), sjúklingum sem nota tóbak eða hjá sjúklingum með sögu um önnur geðræn vandamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða og persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð með [lyfjaheiti] er hafin og meðan á meðferð stendur, skal ná samkomulagi við sjúklinginn um meðferðarmarkmið og áætlun um lok meðferðar (sjá kafla 4.2). Fyrir og meðan á meðferð stendur skal einnig upplýsa sjúklinginn um áhættu og einkenni óþiðafíknar. Ef þessi einkenni koma fram skulu sjúklingar hafa samband við lækinn.

Fylgjast þarf með sjúklingum með tilliti til einkenna teikna um ásækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliðanotkun óþiðaða og geðlyfja (eins og benzódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni óþiðafíknar.

- Kafla 4.8

Eftirfarandi málsgrein ætti að bæta við undir töfluna eða lýsinguna sem dregur saman aukaverkanirnar:

Lyfjafíkn

Endurtekin notkun [lyfjaheiti] getur leitt til lyfjafíknar, jafnvel við meðferðarskammta. Hættan á lyfjafíkn getur verið mismunandi eftir einstökum áhættuþáttum sjúklings, skömmtnum og lengd óþiðaðmeðferðar (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

Eftirfarandi texti skal koma í stað núverandi orðalags um viðkomandi viðvörðun feitletraður og undirstrikaður eftir því sem við á.

- Kafla 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þol, ávanabinding og fíkn

Þetta lyf inniheldur kódeín sem er óþiððlyf. Það getur valdið ávanabindingu og/eða fíkn.

Endurtekin notkun óþiðaða getur leitt til þess að lyfið hefur minni áhrif (þú venst því, bekkst sem þol). Endurtekin notkun [lyfjaheiti] getur einnig leitt til ávana, misnotkunar og fíknar sem geta valdið lífshættulegri ofskömmtnu. Hættan á þessum aukaverkunum getur aukist með stærri skammti og lengri notkunartíma.

Ávanabinding eða fíkn geta valdið því að þér finnst þú ekki lengur hafa stjórn á því hversu mikið magn af lyfinu þú þarft að taka eða hversu oft þú þarft að taka það.

Hættan á að verða háð(ur) eða haldin(n) fíkn er mismunandi eftir einstaklingum. Þú gætir átt meiri hættu á verða haldin(n) fíkn eða verða háð(ur) [lyfjaheiti] ef:

- Þú eða einhver í fjölskyldu þinni hefur einhvern tíma misnotað eða verið háð(ur) áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða fíkniefnum („haldin(n) fíkn“).

- Þú reykir.

- Þú hefur einhvern tíma átt í vandræðum varðandi geðslag (þunglyndi, kvíða eða persónuleikaröskun) eða hefur verið í meðferð hjá geðlækni vegna annarra geðsjúkdóma.

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi einkennum á meðan þú tekur [lyfjaheiti] gæti það verið merki um að þú sért orðin(n) háð(ur) eða sért haldin(n) fíkn.

- Þú þarft að taka lyfið lengur en læknirinn hefur ráðlagt

- Þú þarft að taka meira en ráðlagðan skammt

- Þú gætir fundið fyrir því að þú þurfir að halda áfram að nota lyfið þitt, jafnvel þótt það hjálpi ekki til við að lina <sársauka>

- Þú notar lyfið af öðrum ástæðum en ávísað er, t.d. „til að halda ró“ eða „hjálpa þér að sofa“

- Þú hefur gert ítrekaðar, árangurslausar tilraunir til að hætta eða stjórna notkun lyfsins

- Þegar þú hættir að taka lyfið líður þér illa og þér líður betur eftir að hafa tekið lyfið aftur („fráhvarfsáhrif“)

Ef þú tekur eftir einhverjum þessara teikna skaltu ræða við lækinn þinn til að ræða bestu meðferðarleiðina fyrir þig, þar á meðal hvenær rétt er að hætta og hvernig eigi að hætta á öruggan hátt (Sjá kafla 3, Ef þú hættir að taka [lyfjaheiti]).

- Kafla 3

3. Hvernig nota á [lyfjaheiti]

<Notið lyfið alltaf eins og lækinn <eða lyfjafræðingur> hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá <lækninum> <eða> <lyfjafræðingi>.>

Áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferð stendur mun lækinn ræða við þig hverju þú mátt búast við af notkun [lyfjaheiti], hvenær og hversu lengi þú þarft að nota það, hvenær þú átt að hafa samband við lækinn og hvenær þú þarft að hætta notkun (sjá einnig, Ef þú hættir að taka [lyfjaheiti]).

Þar sem fyrirliggjandi texti tilgreinir hámarksnotkunartíma ætti að bæta eftirfarandi orðalag við hann í stað þess að koma í staðinn.

[Lyfjaheiti] skal nota í eins stuttan tíma og nauðsynlegt er til að draga úr einkennum. Ef áhrifarík verkjastilling næst ekki meðan lyfið er tekið, skalt þú leita ráða hjá lækni.

f. Óviljandi útsetning og geymsla á öruggum og tryggum stað

Fylgiseðill

- 5. kafla.

Hvar á að geyma <lyfjaheiti>

[...]

Bæta skal við eftirfarandi upplýsingum. Ef fyrirliggjandi texti er til staðar varðandi geymslutilhögun (t.d. varðandi hitastig eða læst rými), bætið þá nýjum texta við beint fyrir ofan eða beint fyrir neðan núverandi upplýsingar, eftir því sem við á.

Geymið lyfið á öruggu og tryggu geymslurými þar sem aðrir hafa ekki aðgang að því. Það getur valdið alvarlegum skaða og verið banvænt fyrir fólk þegar það er ekki ætlað þeim.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir framkvæmd á afstöðunni>

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur nóvember 2025
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	28. desember 2025
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	26. febrúar 2026

