

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for kodein/paracetamol, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

- a) I lys av tilgjengelige litteraturdata og spontane rapporter om **interaksjon mellom opioider og gabapentinoider** (gabapentin og pregabalin), og tatt i betraktning de eksisterende advarslene i annen produktinformasjon for opioidholdige produkter, er en oppdatering av pkt. 4.5 i preparatomtalen nødvendig for å gjenspeile interaksjon med gabapentinoider.
- b) I lys av tilgjengelige data om **dysfunksjon i Oddis sfinkter** fra litteraturen og spontane rapporter, og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme, anses en årsakssammenheng mellom kodein/paracetamol og dysfunksjon i Oddis sfinkter som en rimelig mulighet. Produktinformasjonen bør derfor endres tilsvarende, og det er nødvendig med en oppdatering av pkt. 4.4 og 4.8.
- c) I lys av tilgjengelige litteraturdata om **hyperalgesi**, og idet det tas hensyn til eksisterende advarsler i annen produktinformasjon for opioidholdige produkter som kodein, morfin og kodein/ibuprofen, anses en oppdatering av preparatomtalen 4.4 som berettiget til å advare mot risikoen for hyperalgesi med kodein.
- d) I lys av tilgjengelige litteraturdata om **sentral søvnapné (CSA)** og en potensiell klasseeffekt av opioider, bør en advarsel endres i pkt. 4.4 for å beskrive risikoen for sentral søvnapné med kodein.
- e) I lys av tilgjengelige litteraturdata om risikoen for **opioidbrukslidelse (OUD)**, og tatt i betraktning eksisterende advarsler i annen produktinformasjon for opioidholdige produkter som kodein, tramadol og kodein/ibuprofen, er det nødvendig med en oppdatering av pkt. 4.2, 4.4 og 4.8 i preparatomtalen for å forsterke merkingen av risikoen for legemiddelavhengighet/legemidelmisbruk ved å legge til negative konsekvenser av opioidbrukslidelse og risikofaktorer identifisert i samsvar med ordlyden som allerede er implementert for andre opioider, og ved å anbefale å etablere legemiddelstrategi før oppstart av kodein for å begrense varigheten av behandlingen.
- f) På bakgrunn av tilgjengelige litteraturdata og spontane rapporter om risiko for **utilsiktet eksponering (forgiftning hos barn)** bør pakningsvedlegget endres tilsvarende for å understreke behovet for å oppbevare produktet på et trygt og sikkert sted.

PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder kodein/paracetamol, bør endres tilsvarende.

Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

Oppdater pakningsvedlegget avsnitt 2 for å legge til en **advarsel** om egenskapene til det opioidholdige produktet og risikoen for avhengighet og misbruk, i tråd med advarselen som nylig ble vedtatt i PSUSA-prosedyren for kodeinmonokomponent (PSUSA/00000843/202501).

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, er CMDh enig i PRACs samlede konklusjoner og begrunnelse for anbefalingen.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for kodein/paracetamol mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder kodein/paracetamol, er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

<Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)>

a. Legemiddelinteraksjon med gabapentinoider

Preparatomtale

- Pkt. 4.5

En interaksjon skal tilføyes som følger:

Hvis identisk ordlyd allerede er inkludert i preparatomtalen punkt 4.5 som «Samtidig bruk av <legemiddelnavn> med [...], kan resultere i respirasjonsdepresjon, hypotensjon, dyp sedasjon, koma eller død.», den nye foreslåtte teksten (dvs. «gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)») kan legges til den eksisterende setningen. Hvis denne ordlyden ikke allerede er inkludert i preparatomtalen punkt 4.5, kan den nye foreslåtte setningen legges til direkte etter enhver eksisterende formulering om interaksjon med andre sentraltvirkende legemidler som kan resultere i en potensering av CNS-effekter.

Henvisning til punkt 4.4 bør bare inkluderes hvis interaksjon som resulterer i additiv effekt på sentralnervesystemet og respirasjonsdepresjon også er beskrevet i punkt 4.4. Det foreslås ikke noen ny ordlyd for punkt 4.4.

Samtidig bruk av <legemiddelnavn> og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan føre til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, dyp sedasjon, koma eller død (se pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Skal legges til i en eksisterende punktliste i avsnittet «Andre legemidler og <legemiddelnavn>» (f.eks. underoverskriften «Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler» (eller lignende) eller «Risikoen for bivirkninger øker hvis du tar» (eller lignende).)

Andre legemidler og [legemiddelnavn]

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler

– Gabapentin eller pregabalin til behandling av epilepsi eller smerter på grunn av problemer med nervene (nevropatisk smerte)

b. Dysfunksjon i Oddis sfinkter og sykdommer i lever og galleveier

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Eksisterende ordlyd i den aktuelle advarselen bør erstattes med følgende tekst, som er uthevet med fet skrift og understreket der det er hensiktsmessig.

Sykdommer i lever og galleveier

Kodein kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, og dermed øke risikoen for symptomer fra galleveiene og pankreatitt. Kodein/paracetamol må derfor administreres med forsiktighet hos pasienter med pankreatitt og sykdommer i galleveiene.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under organklasserettet Sykdommer i lever og galleveier med frekvensen «ikke kjent»:

Hvis bivirkningen «dysfunksjon i Oddis sfinkter» allerede er inkludert i pkt. 4.8 med en annen frekvens, skal den eksisterende frekvensen opprettholdes.

dysfunksjon i Oddis sfinkter

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Eksisterende ordlyd i den aktuelle advarselen skal erstattes med følgende tekst, som er uthevet med fet skrift og understreket der det er hensiktsmessig.

Advarsler og forholdsregler

[...]

Kontakt legen din hvis du opplever sterke smerter i øvre del av magen som kan stråle ut i ryggen, kvalme, oppkast eller feber, da dette kan være symptomer på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) og galleveiene.

- Avsnitt 4

Andre mulige bivirkninger:

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

problem som påvirker en ventil i tarmene (dysfunksjon i Oddis sfinkter)

c. Hyperalgesi

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

Dersom tilsvarende ordlyd ennå ikke er vedtatt, anbefales følgende oppdatering av produktinformasjonen for legemidler som inneholder kombinasjon av kodein/paracetamol:

Som med andre opioider, ved utilstrekkelig smertekontroll som respons på en økt dose kodein, bør muligheten for opioidindusert hyperalgesi vurderes. Det kan være nødvendig å redusere dosen eller vurdere behandlingen på nytt.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Advarsler og forholdsregler

Snakk med lege eller apotek hvis du opplever noen av følgende symptomer mens du <tar> <bruker> <legemiddelnavn>

- **Du opplever smerter eller økt følsomhet for smerte (hyperalgesi) som ikke responderer på en høyere dose av legemidlet du får.**

d. Søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Teksten nedenfor skal presenteres separat, uavhengig av den allerede eksisterende informasjonen om respirasjonsdepresjon nevnt i avsnittet «Risiko forbundet med samtidig bruk av beroligende legemidler som benzodiazepiner og relaterte legemidler.»

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA bør den totale opioiddosen vurderes redusert.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Advarsler og forholdsregler

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

[Legemiddelnavn] kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser som søvnapné (pustepauser under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygenivå i blodet). Symptomene kan omfatte pustepauser under søvn, nattlig oppvåkning på grunn av kortpustethet, vanskeligheter med å opprettholde søvnen eller overdreven døsighet på dagtid. Kontakt lege dersom du eller en annen person observerer disse symptomene. Legen din kan vurdere å redusere dosen.

e. Opioidbrukslidelse (OUD)

Preparatomtale

- Pkt. 4.2

Administrasjonsmåte

[...]

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med [legemiddelnavn], skal legen og pasienten bli enige om en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, samt en plan for å avslutte behandlingen, i samsvar med retningslinjene for smertebehandling. Under behandlingen skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å vurdere behovet for videre behandling, vurdere seponering og å justere dosen om nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med kodein, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. I fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighet

Der det finnes eksisterende tekst som angir maksimal behandlingsvarighet, bør følgende ordlyd legges til, i stedet for å erstatte den.

Behandlingsvarigheten skal være så kort som mulig, og hvis det ikke oppnås effektiv smertelindring, skal pasientene/omsorgspersonene rådes til å oppsøke lege.

- Pkt. 4.4

Eksisterende advarsel skal endres som følger (eksisterende ordlyd for den aktuelle advarselen skal erstattes med følgende avsnitt der det er aktuelt):

Toleranse og opioidbrukslidelse (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet, samt opioidbrukslidelse (OUD) kan utvikle seg ved gjentatt administrering av opioider som [legemiddelnavn]. Gjentatt bruk av [legemiddelnavn] kan føre til OUD. En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle OUD. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av [legemiddelnavn] kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk, eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av behandling med [legemiddelnavn] og under behandlingen, skal man bli enig med pasienten om behandlingsmål og en seponeringsplan (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal pasienten også få informasjon om risikoene og symptomene på OUD. Hvis disse symptomene oppstår, skal pasienten rådes til å kontakte legen.

Pasienter må følges opp med hensyn til tegn på legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette inkluderer gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist innen avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på OUD.

- Pkt. 4.8

Følgende avsnitt skal legges til under tabellen eller beskrivelsen som oppsummerer bivirkningene:

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av [legemiddelnavn] kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasients individuelle risikofaktorer, dosering og opioidbehandlingens varighet (se pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg

Eksisterende ordlyd i den aktuelle advarselen skal erstattes med følgende tekst, som er uthevet med fet skrift og understreket der det er hensiktsmessig.

- Avsnitt 2

Advarsler og forholdsregler

Toleranse, avhengighet og misbruk

<u>Dette legemidlet inneholder kodein, som er et opioid. Det kan føre til avhengighet og/eller misbruk.</u>
--

Gjentatt bruk av opioider kan føre til at legemidlet blir mindre effektivt (du blir vant til det, noe som kalles toleranse). Gjentatt bruk av [legemiddelnavn] kan også lede til avhengighet og misbruk, noe som kan resultere i livstruende overdosering. Risikoen for disse bivirkningene kan øke med en høyere dose og bruk over lengre tid.

Avhengighet kan gjøre at du føler at du ikke lenger har kontroll over hvor mye legemiddel du må bruke, eller hvor ofte du må bruke det.

Risikoen for å bli avhengig varierer fra person til person. Du kan ha en større risiko for å bli avhengig av [legemiddelnavn] dersom:

- **du eller noen i familien noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller illegale rusmidler («avhengighet»)**
- **du røyker**
- **du noen gang har hatt stemningsrelaterte plager (depresjon, angst eller en personlighetsforstyrrelse) eller er behandlet av en psykiater for andre psykiske lidelser**

Hvis du merker noen av følgende tegn mens du tar [legemiddelnavn], kan det være et tegn på at du har blitt avhengig:

- **du må ta legemidlet lenger enn legen har rådet deg til**
- **du må ta mer enn den anbefalte dosen**
- **du føler at du må fortsette å ta legemidlet, selv om det ikke hjelper mot <smertene>**
- **du bruker legemidlet av andre grunner enn det som er forskrevet, for eksempel «for å holde deg rolig» eller «hjelp deg med å få sove»**
- **du har flere ganger, uten å lykkes, prøvd å slutte med eller få kontroll over bruken av legemidlet**
- **når du slutter å ta legemidlet, føler du deg uvel, og du føler deg bedre når du tar legemidlet igjen («abstinenseffekter»)**

Dersom du merker noen av disse tegnene, skal du snakke med legen om den beste behandlingsveien for deg, inkludert når det passer å slutte og hvordan du kan slutte på en trygg måte (se avsnitt 3, Dersom du avbryter behandling med [legemiddelnavn]).

- Avsnitt 3

3. Hvordan du bruker [legemiddelnavn]

<Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen <eller apoteket> har fortalt deg. Kontakt <lege> <eller> <apotek> hvis du er usikker.>

Før du starter og regelmessig under behandlingen vil legen snakke med deg om hva du kan forvente fra bruken av [legemiddelnavn], når og hvor lenge du trenger å ta det, når du skal kontakte legen og når du må slutte med det (se også, Dersom du avbryter behandling med [legemiddelnavn]).

Der det finnes eksisterende tekst som angir maksimal behandlingsvarighet, skal følgende ordlyd legges til, i stedet for å erstatte den.

[Legemiddelnavn] skal brukes i kortest mulig tid for å lindre symptomer. Hvis ingen effektiv smertelindring oppnås mens du tar legemidlet, skal du oppsøke lege.

f. Utsiktet eksponering og oppbevaring på et trygt og sikkert sted

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 5

Hvor du oppbevarer <legemiddelnavn>

[...]

Følgende informasjon skal tilføyes. Hvis det allerede finnes tekst om oppbevaringsanbefalinger (f.eks. om temperatur eller låst rom), legges den nye teksten til rett over eller rett under den eksisterende informasjonen, avhengig av hva som er mest hensiktsmessig.

Oppbevar dette legemidlet på et trygt og sikkert oppbevaringssted, der andre ikke har tilgang til det. Det kan forårsake alvorlig skade og være livsfarlig for mennesker når det ikke er ment for dem.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte i november 2025
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	28. desember 2025
Medlemsstatene implementerer vedtaket (innehaveren av markedsføringstillatelsen sender inn endringssøknad):	26. februar 2026

