

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet/godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsrapport(er)(PSUR) för buclizin/kodein/paracetamol, acetylsalicylsyra/kodein/paracetamol samt koffein/kodein/paracetamol, dras följande vetenskapliga slutsatser:

- a) Mot bakgrund av tillgängliga data om risken för opioidberoende från litteraturen och spontana rapporter, och med tanke på en rimlig verkningsmekanism, och med beaktande av befintliga varningar i produktinformationen för andra opioidinnehållande produkter, är en uppdatering av avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8 i produktresumén motiverad för att förstärka märkningen av risken för drogberoende/drogmissbruk genom att lägga till negativa konsekvenser av opioidberoende och riskfaktorer, samt för att begränsa behandlingstiden.
- b) Mot bakgrund av tillgängliga data om risken för hyperalgesi, och med beaktande av befintliga varningar i produktinformationen för andra opioidinnehållande produkter, anses en uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén vara motiverad för att varna för risken för hyperalgesi vid användning av kodein.
- c) Mot bakgrund av tillgängliga data om risken för central sömnapné och en potentiell klasseffekt av opioider, ska en varning ändras i avsnitt 4.4 i produktresumén för att beskriva risken för central sömnapné vid användning av kodein.
- d) Mot bakgrund av tillgängliga litteraturdata om interaktionen mellan opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin), och med beaktande av befintliga varningar i annan produktinformation för opioidinnehållande produkter, är en uppdatering av avsnitt 4.5 i produktresumén motiverad för att återspegla interaktioner med gabapentinoider.
- e) Mot bakgrund av tillgängliga fallrapporter efter marknadsföring och litteraturdata för kodein anses ett orsakssamband mellan fasta doskombinationer och pankreatit/Oddi-sfinkterdysfunktion vara åtminstone en rimlig möjlighet. Avsnitt 4.8 i produktresumén ska därför uppdateras i enlighet med detta, tillsammans med en varning i avsnitt 4.4.
- f) Mot bakgrund av tillgängliga fallrapporter efter marknadsföring avseende risker för oavsiktlig exponering (pediatrisk förgiftning), ska bipacksedeln ändras i enlighet därmed för att betona behovet av att förvara produkten på en säker plats.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet/godkännandena för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för buclizin/kodein/paracetamol, acetylsalicylsyra/kodein/paracetamol samt koffein/kodein/paracetamol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet/läkemedlen som innehåller buclizin/kodein/paracetamol, acetylsalicylsyra/kodein/paracetamol samt koffein/kodein/paracetamol är oförändrat, förutsatt att de föreslagna ändringarna i produktinformationen genomförs.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet/godkännandena för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet/de nationellt godkända läkemedlen

<Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)>

Opioidbrukssyndrom

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

Administreringsätt

...

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med [produktnamn] påbörjas ska en behandlingsstrategi inklusive behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för avslutande av behandlingen, överenskommas tillsammans med patienten, i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska det finnas täta kontakter mellan läkare och patient för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och justera dosen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med kodein kan det vara lämpligt att gradvis minska dosen för att förhindra utsättningssymtom. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska möjligheten för hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom beaktas (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd

Följande formulering ska läggas till avseende behandlingstid. Om det finns en striktare formulering som anger maximal behandlingstid ska denna behållas.

Behandlingslängden ska vara så kort som möjligt och om ingen effektiv smärtlindring uppnås ska patienter/vårdare uppmanas att rådfråga läkare.

- Avsnitt 4.4

Befintlig varning ska ändras enligt följande (den befintliga formuleringen för den berörda varningen ska ersättas med följande stycke i förekommande fall, med undantag för eventuella ytterligare godkända varningar om denna risk, t.ex. allvarliga kliniska utfall, vilka ska behållas):

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende och opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom [produktnamn]. Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [produktnamn] kan leda till överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med [produktnamn] påbörjas och under behandlingen, ska behandlingsmål och en plan för utsättning bestämmas tillsammans med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten även informeras om riskerna för

och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om dessa tecken uppträder ska patienten uppmanas att kontakta läkare.

Patienter ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar översyn av opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

- Avsnitt 4.8

Följande stycke ska läggas till under tabellen eller beskrivningen som sammanfattar biverkningarna:

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på individuella riskfaktorer hos patienten, dosering och behandlingstid med opioider (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

Befintlig formulering i den berörda varningen ska ersättas med följande text, markerad med fetstil och understruken i lämpliga fall.

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller kodein, som är ett opioidläkemedel. Det kan leda till beroende och/eller missbruk.

Upprepad användning av opioidläkemedel kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du vänjer dig vid det, så kallad tolerans). Upprepad användning av [produktnamn] kan också leda till beroende och missbruk, med risk för livshotande överdosering. Risken för dessa biverkningar kan öka med en högre dos och längre behandlingstid.

Beroende eller missbruk kan innebära att du känner att du inte längre har kontroll över hur mycket läkemedel du behöver ta eller hur ofta du behöver ta det.

Risken för beroende eller missbruk varierar från person till person. Du kan löpa större risk för beroende eller missbruk av [produktnamn] om:

- Du eller någon i din familj någon gång har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger ("missbruk").

- Du röker.

- Du någon gång haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller personlighetsstörning) eller har behandlats av en psykiatriker för andra psykiska sjukdomar.

Om du märker något av följande tecken medan du tar [produktnamn] kan det vara ett tecken på att du har blivit beroende eller har fått missbruksproblem:

- Du behöver ta läkemedlet under längre tid än vad din läkare har ordinerat.

- Du behöver ta mer än den rekommenderade dosen

-Du kanske känner att du behöver fortsätta ta ditt läkemedel, även om det inte hjälper till att lindra din smärta.

- Du använder läkemedlet av andra skäl än de läkaren har ordinerat, till exempel "för att känna dig lugn" eller "för att få hjälp att sova"

- Du har gjort upprepade, misslyckade försök att sluta eller få kontroll över användningen av läkemedlet.

- När du slutar ta läkemedlet kan du känna dig sjuk och du mår bättre när du tar läkemedlet igen ("utsättningssymtom")

Om du märker något av dessa tecken, tala med din läkare för att diskutera den bästa behandlingsvägen för dig, samt när det är lämpligt att sluta och hur du ska sluta på ett säkert sätt (se avsnitt 3, Om du slutar att ta [produktnamn]).

- Avsnitt 3

3. Hur man använder [produktnamn]

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen är...

Innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingen kommer din läkare att diskutera med dig vad du kan förvänta dig av att använda [produktnamn], när och hur länge du behöver ta läkemedlet, när du ska kontakta din läkare och när du behöver sluta med behandlingen (se även "Om du slutar ta [produktnamn]").

Följande formulering ska läggas till avseende behandlingstid. Om det finns en striktare formulering som anger maximal behandlingstid ska denna bibehållas.

[Produktnamn] ska användas under kortast möjliga tid för att lindra symtomen. Om ingen effektiv smärtlindring uppnås medan du tar läkemedlet ska du rådfråga en läkare.

Hyperalgesi

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Om en liknande formulering inte redan finns implementerad rekommenderas följande uppdateringar av produktinformationen:

Som med andra opioider ska möjligheten till opioidinducerad hyperalgesi övervägas vid otillräcklig smärtkontroll som svar på en ökad dos av kodein. En dosminskning eller översyn av behandlingen kan vara indicerad.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare eller apotekspersonal om du upplever något av följande symtom under behandling med <produktnamn>.

- **Om du upplever smärta eller ökad smärtkänslighet (hyperalgesi) som inte svarar på en ökad dosering av ditt läkemedel.**

Central sömnapné

Om en liknande formulering inte redan finns implementerad rekommenderas följande ändringar i produktinformationen:

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt . Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter med central sömnapné.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Sömnrelaterade andningsstörningar

[Produktnamn] kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom sömnapné (andningsuppehåll under sömnen) och sömnrelaterad hypoxemi (låg syrehalt i blodet). Symtomen kan vara andningsuppehåll under sömnen, uppvaknande under natten på grund av andnöd, svårigheter att upprätthålla sömnen eller uttalad dåsighet under dagen. Om du eller någon annan person observerar dessa symtom, kontakta din läkare. Din läkare kan överväga att sänka dosen.

Läkemedelsinteraktion med gabapentinoider

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

En interaktion ska läggas till enligt följande:

Om identisk formulering redan finns i avsnitt 4.5 i produktresumén, som "Samtidig användning av <produkt> med [...] kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död...", kan den nya föreslagna texten (dvs. "gabapentinoider (gabapentin och pregabalin)") läggas till i den befintliga meningen. Om denna formulering inte redan finns i avsnitt 4.5 i produktresumén kan den nya föreslagna meningen läggas till direkt efter eventuell befintlig formulering om interaktion med andra centralt verkande läkemedel som kan resultera i en förstärkning av CNS-effekter.

Hänvisning till avsnitt 4.4 ska endast inkluderas om interaktion som resulterar i additiv CNS-effekt och andningsdepression också beskrivs i avsnitt 4.4. Ingen ny formulering för avsnitt 4.4 föreslås.

Samtidig användning av <produktnamn> med gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Ska läggas till i en befintlig punktlista i avsnittet 'Andra läkemedel och <produktnamn>' (t.ex. med underrubriken "Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel" (eller liknande) eller "Risken för biverkningar ökar om du tar" (eller liknande).)

Andra läkemedel och [produktnamn]

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel

- Gabapentin eller pregabalin för behandling av epilepsi eller smärta orsakad av nervproblem (neuropatisk smärta)

Oddis sfinkterdysfunktion och lever- och gallvägssjukdomar

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Befintlig formulering i den berörda varningen ska ersättas med följande text markerad med fetstil och understruken vid behov.

Lever- och gallvägar

Kodein kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter, vilket ökar risken för gallvägssymtom och pankreatit. <produktnamn> ska därför administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

- Avsnitt 4.8

Om biverkningarna "pankreatit" och "Oddis sfinkterdysfunktion" redan finns med i avsnitt 4.8 med en annan frekvens, ska den befintliga frekvensen bibehållas.

Följande biverkning bör läggas till under organsystemet Mag-tarmkanalen med frekvensen "ingen känd frekvens":

pankreatit

eller där pankreatit redan listas i samband med patienter med kolecystektomi i anamnesen :

pankreatit inklusive akut pankreatit hos patienter med kolecystektomi i anamnesen

Följande biverkning bör läggas till under organsystemet Lever och gallvägar med frekvensen "ingen känd frekvens":

Oddis sfinkterdysfunktion

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Befintlig formulering i den berörda varningen bör ersättas med följande text markerad med fetstil och understruken vid behov.

Varningar och försiktighet

[...]

Kontakta din läkare om du upplever svår smärta i övre delen av magen som eventuellt strålar ut mot ryggen, illamående, kräkningar eller feber eftersom detta kan vara symtom förknippade med inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) och gallvägarna.

- Avsnitt 4.

Andra möjliga biverkningar, "Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)"

Symtom i samband med inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) och gallvägar (ett problem som påverkar en klaff i tarmarna som kallas Oddis sfinkterdysfunktion), t.ex. svår smärta i övre delen av magen som eventuellt strålar ut mot ryggen, illamående, kräkningar eller feber.

Oavsiktlig exponering och förvaring på en säker plats

Bipacksedel

- Avsnitt 5.

Hur <produktnamn> ska förvaras

[...]

Följande information bör läggas till. Om det finns befintlig text gällande förvaringsrekommendationer (t.ex. gällande temperatur eller låst utrymme), lägg till den nya texten direkt ovanför eller direkt under den befintliga informationen, beroende på vad som är lämpligt.

Förvara detta läkemedel på ett säkert ställe där andra personer inte kan komma åt det. Det kan orsaka allvarlig skada och vara dödligt för personer när det inte är avsett för dem.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	CMDh-möte i mars 2026
Översändande av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	10.05.2026
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	09.07.2026