

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för koffein/kodein/paracetamol/propyfenazon, acetylsalicylsyra/koffein/kodein/paracetamol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data om **riskerna för opioidbrukssyndrom** från litteraturen och spontana rapporter, och med hänsyn till de befintliga varningarna i produktinformationen till andra opioidinnehållande produkter, är det motiverat att uppdatera avsnitten 4.2, 4.4 och 4.8 i produktresumén för att lyfta fram risken för läkemedelsberoende/läkemedelsmissbruk genom att lägga till opioidbrukssyndromets negativa konsekvenser samt identifierade riskfaktorer i enlighet med den formulering som redan har genomförts för andra opioider och för att begränsa behandlingslängden.

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om **central sömnapné (CSA)** och en potentiell klasseffekt av opioider, bör en varning ändras i avsnitt 4.4 för att beskriva risken för central sömnapné med kodein.

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om **hyperalgesi** anses det motiverat att uppdatera avsnitt 4.4 i produktresumén för att varna för risken för hyperalgesi vid användning av kodein.

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om interaktionen mellan opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin), och med hänsyn till de befintliga varningarna i produktinformationen till andra opioidinnehållande produkter, är det motiverat att uppdatera avsnitt 4.5 i produktresumén för att återspegla **interaktionen med gabapentinoider**.

Mot bakgrund av tillgängliga fallrapporter efter godkännande för försäljning och data från litteraturen för kodein anses ett orsakssamband mellan fasta doskombinationer och **pankreatit/dysfunktion i Oddis sfinkter** åtminstone vara en rimlig möjlighet, och avsnitt 4.8 i produktresumén ska uppdateras i enlighet med detta tillsammans med en varning i avsnitt 4.4.

Mot bakgrund av tillgängliga fallrapporter efter godkännande för försäljning och data från litteraturen för acetylsalicylsyra anses ett orsakssamband mellan fasta doskombinationer som innehåller acetylsalicylsyra och **Kounis syndrom** åtminstone vara en rimlig möjlighet, och avsnitt 4.8 i produktresumén ska uppdateras i enlighet med detta tillsammans med en varning i avsnitt 4.4.

Mot bakgrund av tillgängliga fallrapporter efter godkännande för försäljning om risker för **oavsiktlig exponering (pediatrisk förgiftning)** ska bipacksedeln ändras i enlighet med detta för att betona att produkten måste förvaras på en trygg och 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 godkännande för försäljning

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

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

Administreringssätt

...

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med [produktnamn] inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd och behandlingsmål samt en plan för avslutande av behandlingen fastställas i samråd med patienten och i enlighet med riktlinjerna för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha täta kontakter för att möjliggöra bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande avseende utsättning och justering av dosen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med kodein kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenssymtom. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska eventuell hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd

Om det finns en befintlig text som anger en maximal användningstid ska följande formulering läggas till denna, snarare än ersätta den.

[Produktnamn] bör inte användas längre än nödvändigt.

- Avsnitt 4.4

Den befintliga varningen ska ändras till följande (den befintliga formuleringen i den berörda varningen ska ersättas med följande stycke beroende på vad som är lämpligt):

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. 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 död. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på substansmissbruk (inklusive alkoholmissbruk), hos patienter som använder tobak samt hos patienter med personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetssyndrom).

Innan behandling med [produktnamn] inleds och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan fastställas i samråd med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om sådana tecken skulle uppträda.

Patienterna ska övervakas för att upptäcka tecken på läkemedelssökande beteende (t.ex.

alltför tidiga förfrågningar om påfyllning). I detta ingår en genomgång av samtida opioider och psykoaktiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner). Om en patient visar tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska samråd med en beroendespecialist övervägas.

- Avsnitt 4.8

Följande stycke ska läggas till under den tabell eller beskrivning som sammanfattar biverkningarna:

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

Den befintliga formuleringen i den berörda varningen bör i förekommande fall ersättas med följande text markerad med fetstil och understrykning.

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Tolerans, beroende och missbruk

<u>Detta läkemedel innehåller kodein, som är ett opioidläkemedel. Det kan orsaka beroende och/eller missbruk.</u>
--

Upprepad användning av opioider kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du blir van vid det och "tolerans" uppstår). Upprepad användning av [produktnamn] kan också leda till beroende och missbruk, vilket kan leda till livshotande överdosering. Risken för dessa biverkningar kan öka vid högre dos och längre användningstid.

Vid beroende eller missbruk kan du förlora kontrollen över hur mycket läkemedel du behöver använda eller hur ofta du behöver använda det.

Risken för beroende eller missbruk varierar från person till person. Risken att bli beroende av eller missbruka [produktnamn] kan vara större om

- du eller någon i din familj någon gång har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller narkotika,

- du är rökare,

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

Om något av följande tecken stämmer in på dig när du tar [produktnamn] kan det vara ett tecken på att du har blivit beroende eller missbrukat:

- Du behöver använda läkemedlet under längre tid än din läkare har rekommenderat.

- Du behöver ta mer än den rekommenderade dosen.

- Det kan kännas som att du måste fortsätta ta läkemedlet, också när det inte lindrar <smärtan> <eller> <febern>.

- Du använder läkemedlet av andra skäl än de ordinerade, till exempel "för att bevara lugnet" eller "hjälpa dig att sova".

- Du har gjort flera misslyckade försök att sluta med eller få kontroll över hur du använder läkemedlet.

- När du slutar att ta läkemedlet känner du dig sjuk och du mår bättre så fort du börjar använda det igen (abstinensbesvär).

Om du märker något av det ovanstående, kontakta din läkare för att diskutera vad som är bäst för dig, inklusive när det är lämpligt att avbryta behandlingen och hur du gör det på ett säkert sätt (se avsnitt 3, "Om du slutar att ta [produktnamn]").

- Avsnitt 3

3. Hur du tar [produktnamn]

<Ta> <Använd> alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från <läkare> <eller apotekspersonal>. Rådfråga <läkare> <eller> <apotekspersonal> om du är osäker.>

<Rekommenderad dos är ...>

Innan behandlingen inleds och regelbundet under behandlingen kommer din läkare att informera dig om vad du kan förvänta dig av att använda [produktnamn], när och under hur lång tid du behöver ta det, när du ska kontakta din läkare och när du måste sluta att ta det (se även "Om du slutar att ta [produktnamn]").

Om det finns en befintlig text som anger en maximal användningstid ska följande formulering läggas till denna, snarare än ersätta den.

[Produktnamn] ska användas under kortast möjliga tid för att lindra symtomen.

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

Central sömnapné

Om en liknande formulering inte redan har införts rekommenderas följande ändringar i produktinformationen till fasta doskombinationer som innehåller kodein (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

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 bland annat vara andningsuppehåll under sömnen, uppvaknande nattetid på grund av andnöd, svårigheter att förbli sovande eller överdriven dåsighet under dagen. Om du eller någon annan noterar dessa symtom, kontakta din läkare. En dosminskning kan övervägas av din läkare.

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

Hyperalgesi

Om en liknande formulering inte redan har införts rekommenderas följande ändringar i produktinformationen till fasta doskombinationer som innehåller kodein (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text ~~genomstruken~~).

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Liksom med andra opioider bör man överväga möjligheten till opioidinducerad hyperalgesi vid otillräcklig smärtskontroll som svar på en ökad dos kodein. En dosminskning eller behandlingsgenomgång kan vara indicerad.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Tala med läkare <eller> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> om du upplever något av följande symtom medan du <tar > <använder> [produktnamn]

Du upplever smärta eller ökad smärtskänslighet (hyperalgesi) som inte svarar på en högre dosering av ditt läkemedel.

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

Läkemedelsinteraktion med gabapentinoider

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

En interaktion bör läggas till enligt följande: Om identiska formuleringar redan ingår i avsnitt 4.5 i produktresumén, såsom "Samtidig användning av <produkten> med [...] kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall", kan den nya föreslagna texten (dvs. "gabapentinoider [gabapentin och pregabalin]") läggas till i den befintliga meningen. Om en identisk formulering som i föregående mening inte redan ingår i avsnitt 4.5 i produktresumén kan den nya föreslagna meningen läggas till direkt efter varje befintlig formulering om interaktion med andra centralt verkande läkemedel som kan leda till förstärkning av CNS-effekter (t.ex. direkt efter "Vid samtidig användning av <produkten> och andra

centralt verkande läkemedel, inklusive alkohol, bör förstärkning av CNS-effekterna beaktas [se avsnitt 4.8].”).

Samtidig användning av <produkten> med andra centraldepressiva medel [...], och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall (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 på grund av nervproblem (neuropatisk smärta)

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

Pankreatit och dysfunktion i Oddis sfinkter

Produktresumé

Den befintliga formuleringen i den berörda varningen bör i förekommande fall ersättas med följande text markerad med fetstil och understrykning.

- Avsnitt 4.4

Lever och gallvägar

Kodein kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter, och därmed öka risken för gallvägssymtom och pankreatit. Kodeininnehållande produkter måste därför administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och gallvägssjukdomar.

- Avsnitt 4.8

Om biverkningarna ”pankreatit” och ”dysfunktion i Oddis sfinkter” redan ingår i avsnitt 4.8 med en annan frekvens ska den befintliga frekvensen bibehållas.

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Magtarmkanalen, med ”ingen känd frekvens”:

pankreatit

eller för fasta doskombinationer där pankreatit redan har förtecknats:

”pankreatit, **inklusive** akut **pankreatit** hos patienter som genomgått kolecystektomi”

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Lever och gallvägar, med ”ingen känd frekvens”:

dysfunktion i Oddis sfinkter

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Den befintliga formuleringen i den berörda varningen bör i förekommande fall ersättas med följande text markerad med fetstil och understrykning.

Varningar och försiktighet

[...]

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

- Avsnitt 4.

Andra möjliga biverkningar:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Symtom förknippade med inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) och gallvägarna (ett problem som benämns dysfunktion i Oddis sfinkter, som påverkar en ringmuskel i tarmarna), till exempel svår smärta i övre delen av buken som eventuellt strålar ut i ryggen, illamående, kräkningar eller feber.

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

Kounis syndrom

Om en liknande formulering inte redan har införts rekommenderas följande ändringar i produktinformationen till fasta doskombinationer som innehåller acetylsalicylsyra (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken).

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

(...)

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlats med läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra. Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symtom som orsakas av en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion i samband med sammandragning av kransartärerna och som kan leda till hjärtinfarkt.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Hjärtat, med "ingen känd frekvens":

Kounis syndrom

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Tecken på en allergisk reaktion mot detta läkemedel, däribland andningssvårigheter, svullnad i ansiktet och halsregionen (angioödem), bröstsmärta, har rapporterats med acetylsalicylsyra. Sluta omedelbart ta [produktnamn] och kontakta omedelbart läkare eller en akutmottagning om du märker av något av dessa tecken.

- Avsnitt 4

Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Bröstsmärta, som kan vara ett tecken på Kounis syndrom (en potentiellt allvarlig allergisk reaktion).

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

Oavsiktlig exponering och förvaring på en trygg och säker plats

Bipacksedel

- Avsnitt 5

Var ska du förvara <produktnamn>

[...]

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

Förvara detta läkemedel i ett skyddat och säkert förvaringsutrymme som är oåtkomligt för andra. Det kan orsaka allvarlig skada och vara dödligt för människor om 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:	januari 2026 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	15.3.2026
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	14.5.2026