

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 kodein dras följande vetenskapliga slutsatser:

- a) Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om **risker för opioidbrukssyndrom** och med hänsyn till befintliga varningar i produktinformationen **för andra opioid-innehållande** läkemedel såsom tramadol och kodein/ibuprofen, 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 genom att rekommendera fastställandet av en läkemedelsstrategi innan behandling med kodein inleds, för att begränsa behandlingstiden. Formuleringen om att fastställa en behandlingsstrategi anses inte relevant för produkter med endast hosta som indikation på grund av sjukdomstillståndets självbegränsande natur och lägre risk för långvarig användning.
- b) Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om **central sömnagné (CSA)** och en potentiell klasseffekt av opioider, ska en varning ändras i avsnitt 4.4 för att beskriva risken för central sömnagné med kodein.
- c) 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.
- d) 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 för andra opioid-innehållande läkemedel, är det motiverat att uppdatera avsnitt 4.5 i produktresumén för att återspegla **interaktionen med gabapentinoider**.
- e) Mot bakgrund av tillgängliga data om **pankreatit** och **Oddis sfinkterdysfunktion** från litteraturen och spontana rapporter, inräknat i vissa fall ett nära tidsmässigt samband, och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anses ett orsakssamband mellan kodein och pankreatit/Oddis sfinkterdysfunktion åtminstone vara en rimlig möjlighet. Produktinformationen ska därför ändras i enlighet med detta, och en uppdatering av avsnitten 4.4 och 4.8 är motiverad.
- f) 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.

Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Uppdatera avsnitt 2 i bipacksedeln genom att lägga till en **svart varningsruta** om den opioid-innehållande produktens egenskaper och risken för beroende och missbruk (alla produkter).

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

Commented [BFE1]: Some minor changes have been proposed throughout the document for better Swedish translation and understanding and in line with common.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för kodein anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller kodein 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

[för produkter med endast indikation hosta]

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

Administreringssätt

...

Behandlingstid

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

[Produktnamn] ska 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, när så är lämpligt):

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom ("opioid use disorder", OUD) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som [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 en 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).

Patienten ska informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom i enlighet vad som anges i bipacksedeln. Om dessa tecken uppträder ska patienten kontakta läkare.

För patienter som upplever tecken och symtom på opioidbrukssyndrom och/eller uppvisar drogsökande beteende, kan det krävas en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner) som används samtidigt samt konsultation med en beroendespecialist.

- 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 varierar beroende på individuella riskfaktorer hos patienten, dosering och behandlingstid med opioider (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

Den befintliga formuleringen i den berörda varningen ska ersättas, på lämpligt sätt med följande text markerad med fetstil och understrykning.

- 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 opioider 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. Risker 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 har haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller en personlighetsstörning) eller har behandlats av en psykiatriker för annan psykisk sjukdom.

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 en längre tid än vad läkaren har ordinerat.

- Du behöver ta mer än den rekommenderade dosen.

- Du kanske känner att du måste fortsätta ta ditt läkemedel, även när det inte hjälper för att lindra din hosta.

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

Om du märker något av dessa tecken ska du 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 du tar [produktnamn]

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

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.

Opioidbrukssyndrom

[för alla andra produkter]

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

Administreringssätt

...

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med [produktnamn] påbörjas ska en behandlingsstrategi inklusive behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, bestämmas tillsammans med patienten i enlighet med riktlinjer för behandling av smärta. Under behandlingen ska det förekomma täta kontakter mellan läkaren och patienten för att utvärdera behovet av fortsatt behandling, överväga utsättning och justera doserna vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med kodein kan det vara lämpligt att gradvis trappa ner 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).

Behandlingstid

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

[Produktnamn] ska 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, när så är lämpligt):

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom ("opioid use disorder", OUD) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som [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 en 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 också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om dessa tecken uppträder ska patienten kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång 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 varierar beroende på individuella riskfaktorer hos patienten, dosering och behandlingstid med opioider (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

Den befintliga formuleringen i den berörda varningen ska ersättas, på lämpligt sätt 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 leda till beroende och/eller missbruk.</u>
--

Upprepad användning av opioider 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 har haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller en personlighetsstörning) eller har behandlats av en psykiatriker för annan sjukdom.

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 en längre tid än vad din läkare har ordinerat.

- Du behöver ta mer än den rekommenderade dosen.

- Du kanske känner att du måste fortsätta ta ditt läkemedel, även när det inte hjälper för att lindra din <smärta> <eller> <hosta>.

- 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 mår bättre när du tar läkemedlet igen ("utsättningssymtom").

Om du märker något av dessa tecken ska du 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 du tar [produktnamn]

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

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 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.

Central sömnapné

Om en liknande formulering inte redan har införts rekommenderas följande ändringar i produktinformationen till läkemedel 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 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. Läkaren kan överväga att sänka dosen.

Hyperalgesi

Om en liknande formulering inte redan har införts rekommenderas följande ändringar i produktinformationen till läkemedel som innehåller kodein och som är avsedda för behandling av smärta (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken).

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

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

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

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, som "Samtidig användning av <produktnamn> 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 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 eventuell befintlig formulering om interaktion med andra centralt verkande läkemedel som kan leda till potentiering av CNS-effekter (t.ex. direkt efter "Vid samtidig användning av <produktnamn> och andra centralt verkande läkemedel, inklusive alkohol, ska en potentiering av CNS-effekterna beaktas [se avsnitt 4.8].").

Samtidig användning av <produktnamn> och andra läkemedel som verkar dämpande på centrala nervsystemet 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 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 läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

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

Lever och gallvägar, pankreatit och Oddis sfinkterdysfunktion

Produktresumé

Den befintliga formuleringen i den berörda varningen ska ersättas, på lämpligt sätt 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. Därför måste kodein administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

- Avsnitt 4.8

Om biverkningarna "pankreatit" och "Oddis sfinkterdysfunktion" 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

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

Oddis sfinkterdysfunktion

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Den befintliga formuleringen i den berörda varningen ska ersättas, på lämpligt sätt 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:

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

Symtom förknippade med inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) och gallvägarna (en störning som påverkar en sfinkter i tarmarna som kallas för Oddis sfinkterdysfunktion), t.ex. svår smärta i övre delen av buken som eventuellt strålar ut i ryggen, illamående, kräkningar eller feber.

Oavsiktlig exponering och förvaring på en trygg och säker plats

Bipacksedel

- Avsnitt 5

Förvaring av <produktnamn>

[...]

Följande information ska läggas till. Om det finns en befintlig text om förvaringsrekommendationer (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 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:	Oktober 2025 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	30/11/2025
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	29/01/2026