

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 säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för kodein/ibuprofen dras följande vetenskapliga slutsatser:

- Mot bakgrund av tillgängliga fallrapporter efter godkännande för försäljning och data i litteraturen om **riskerna för läkemedelsberoende/läkemedelsmissbruk** samt med beaktande av befintliga varningar i produktinformationen för andra opioider som tramadol är en uppdatering av avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8 i produktresumén motiverad för att framhäva informationen om risken för läkemedelsberoende/läkemedelsmissbruk genom tillägg av uppgift om skadliga följd effekter av opioidanvändning och kända riskfaktorer i enlighet med formuleringar som redan införts för andra opioider och genom att rekommendera att en läkemedelsstrategi upprättas innan behandling med kodein påbörjas för att begränsa behandlingens varaktighet.
- Mot bakgrund av tillgängliga data i litteraturen om **central sömnapné (CSA)** och en potentiell klasseffekt av opioider ska en varning om riskerna för central sömnapné vid behandling med kodein läggas till i avsnitt 4.4.
- Mot bakgrund av tillgängliga data i litteraturen om **hyperalgesi** bedöms en uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén vara motiverad för att varna om riskerna för hyperalgesi vid behandling med kodein.
- Mot bakgrund av tillgängliga fallrapporter efter godkännande för försäljning och data i litteraturen om ibuprofen anses ett orsakssamband mellan kodein/ibuprofen och **Kounis syndrom** vara åtminstone en rimlig möjlighet och avsnitt 4.8 i produktresumén ska uppdateras därefter med en varning i avsnitt 4.4.
- Mot bakgrund av tillgängliga fallrapporter efter godkännande för försäljning om riskerna för **pediatrisk intoxication** ska bipacksedeln uppdateras därefter för att understryka behovet av säker förvaring av kombinationsläkemedel med fast dos.
- Mot bakgrund av tillgängliga data i litteraturen om interaktioner mellan opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) och med hänsyn till befintliga varningar i produktinformationen för andra läkemedel som innehåller opioider är en uppdatering av avsnitt 4.5 i produktresumén motiverad för att redogöra för **interaktioner med gabapentinoider**.
- Mot bakgrund av tillgängliga data om **pankreatit/Oddis sfinkterdysfunktion** i litteraturen och i spontana rapporter, i vissa fall inklusive en tidsmässigt nära relation och mot bakgrund av en rimlig verkningsmekanism bedöms ett orsakssamband mellan kodein och pankreatit/Oddis sfinkterdysfunktion vara åtminstone en rimlig möjlighet, och produktinformationen ska uppdateras därefter.

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 kodein/ibuprofen anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller kodein/ibuprofen 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

Följande anmärkning <vid förskrivning> är tillämplig när kombinationsläkemedlet med fast dos är tillgängligt receptfritt.

Administreringssätt

...

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med [produktnamn] påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen <vid förskrivning> ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med kodein kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningsymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

Behandlingslängd

[Produktnamn] ska inte användas längre än nödvändigt.

- Avsnitt 4.4

Den befintliga varningen ska uppdateras enligt nedan (med beaktande av den aktuella varningsformuleringen):

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende och opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som [produktnamn]. Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [produktnamn] kan resultera i överdosering och/eller dödsfall.

Allvarliga kliniska utfall inklusive dödsfall, har rapporterats i samband med missbruk och beroende av kombinationsläkemedel med kodein/ibuprofen, särskilt när de används under längre tid med högre doser än rekommenderat. Dessa inkluderar rapporter om perforation av magtarmkanalen, gastrointestinal blödning, svår anemi, njursvikt, renal tubulär acidosis och svår hypokalemi associerat med ibuprofenkomponenten.

Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med anamnes, eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon), på substansbrukssyndrom (inklusive alkoholbrukssyndrom) hos nuvarande tobaksanvändare samt hos patienter med anamnes på andra psykiska störningar (till exempel egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med [produktnamn] påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom och allvarliga följder. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare. Abstinenssymtom som rastlöshet och irritabilitet kan förekomma när läkemedlet utsätts.

Patienterna kräver monitorering för tecken på beroendebeteende (till exempel alltför tidiga förfrågningar om påfyllning). Detta inkluderar översyn av samtidiga opioider och psykoaktiva substanser (som bensodiazepiner). Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.

- Avsnitt 4.8

Följande paragraf ska läggas till under tabellen eller beskrivningen där biverkningarna sammanfattas:

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

Befintlig text av den berörda varningen ska presenteras på ett framträdande sätt som en varningsruta, befintlig text ska beaktas enligt följande.

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller kodein som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av opioidläkemedel kan leda till att dess effekt minskar (du blir tillvand, något som kallas tolerans). Upprepad användning av [produktnamn] kan också leda till beroende och missbruk, vilket kan leda till livshotande överdosering. Om du tar <produktnamn> längre än rekommenderat eller med en högre dos än rekommenderat **kan risken för dessa biverkningar öka och** du löper **också** risk för allvarliga skador. Dessa inkluderar allvarliga skador på magen/tarmen och njurarna samt väldigt låga kaliumnivåer i blodet. Dessa kan vara livshotande (se avsnitt 4).

Beroende eller missbruk kan innebära att du känner att du inte längre har kontroll över hur mycket läkemedel du behöver ta och 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 någonsin har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger ("missbruk").

- du är rökare.

– du någonsin har haft problem med humöret (depression, ångest eller personlighetsstörning) eller har behandlats av psykiatriker för andra psykiska störningar.

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

– 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 behöver fortsätta ta läkemedlet även när det inte lindrar din smärta.

– Du använder läkemedlet av andra skäl än de läkaren 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 läkemedelsanvändningen.

– När du slutar att ta läkemedlet kan du känna dig sjuk och mår bättre när du tar läkemedlet igen (”utsättningssymtom”).

Om du märker några av dessa tecken ska du tala med 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 använder [produktnamn]

Följande anmärkning <Om du har ordinerats [produktnamn]> är tillämplig när kombinationsläkemedlet med fast dos är tillgängligt receptfritt.

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

<Rekommenderad dos är ...>

<Om du har ordinerats [produktnamn]>Innan du påbörjar behandlingen och regelbundet under behandlingen kommer läkaren att diskutera med dig vad du kan förvänta dig av användningen av [produktnamn], när och hur länge du behöver ta det, när du ska kontakta läkare och när du behöver sluta med behandlingen (se även Om du slutar att ta [produktnamn]).

Central sömnapné

Om liknande text inte redan finns rekommenderas följande ändringar i produktinformationen för läkemedel med kodein/ibuprofen (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken).

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar som central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter som har CSA.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Sömnrelaterade andningsstörningar

[Produktnamn] kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar som sömnapné (andningsuppehåll under sömnen) och sömnrelaterad hypoxemi (låg syrenivå i blodet). Symtom kan vara andningsuppehåll under sömnen, uppvaknande under natten på grund av andnöd, svårigheter att bibehålla sömnen eller kraftig dåsighet under dagen. Kontakta din läkare om du eller någon annan person lägger märke till dessa symtom. Din läkare kan överväga att sänka din dos.

Hyperalgesi

Om liknande text inte redan finns rekommenderas följande ändringar i produktinformationen för läkemedel med kodein/ibuprofen (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken).

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Som med andra opioider ska möjligheten av opioidutlöst hyperalgesi övervägas vid bristande smärtlindring som svar på en ökad dos av kodein. Det kan vara indikerat med dosminskning eller en översyn av behandlingen.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

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

- **Du upplever smärta eller ökad smärtkänslighet trots att du tar ökande doser (hyperalgesi).**

Kounis syndrom

Om liknande text inte redan finns rekommenderas följande ändringar i produktinformationen för läkemedel med kodein/ibuprofen (ny text **understruken och i fetstil**, borttagen text genomstruken).

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Hjärtat och blodkärlet

(...)

Det har förekommit rapporter om Kounis syndrom hos patienter som behandlats med läkemedel innehållande ibuprofen som [produktnamn]. Kounis syndrom har definierats som sekundära kardiovaskulära symtom vid en allergi- eller överkänslighetsreaktion-associerat med koronar artärspasm 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, inklusive andningssvårigheter, svullnad av ansikte och hals (angioödem) och bröstsmärta har rapporterats med ibuprofen. Sluta omedelbart att ta [produktnamn] och kontakta omedelbart din läkare eller akutmottagningen om du upplever några av dessa tecken.

- Avsnitt 4

Eventuella biverkningar

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

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

Oavsiktlig exponering och säker förvaring

Bipacksedel

- Avsnitt 5.

Hur <produktnamn> ska förvaras

[...]

Följande information ska läggas till. Finns det befintlig text om förvaringsrekommendationer (t.ex. temperaturanvisningar eller låst utrymme) ska den nya texten införas direkt före eller efter den befintliga texten enligt vad som är lämpligt.

Förvara detta läkemedel i ett låst och säkert förvaringsutrymme, där andra personer inte kan komma åt det. Det kan orsaka allvarlig skada och vara dödligt för personer som inte har förskrivits läkemedlet.

Interaktioner med gabapentinoider

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

Uppgift om interaktion ska läggas till enligt följande: Om identisk text redan finns i produktresumén under avsnitt 4.5 som "Samtidig användning av <produkt> med [...] kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död" kan den föreslagna nya texten (dvs. "gabapentinoider (gabapentin och pregabalin)") läggas till i den befintliga meningen. Om identisk text enligt ovan inte redan finns i produktresumén under avsnitt 4.5 kan den föreslagna nya meningen läggas till direkt efter befintlig text om interaktioner med andra centralverkande läkemedel som skulle kunna leda till förstärkning av CNS-effekterna (t.ex. direkt efter "Samtidig administrering av <produktnamn> och andra centralverkande läkemedel inklusive alkohol kan förstärka CNS-effekterna. (se avsnitt 4.8).").

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

Bipacksedel

- Avsnitt 2

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 behandling av epilepsi eller nervsmärta (neuropatisk smärta)

Lever- och gallsjukdomar, pankreatit och Oddis sfinkterdysfunktion

Produktresumé

Den aktuella varningstexten ska ersättas med följande text i fetstil och understruken i förekommande fall.

- Avsnitt 4.4

Lever och gallvägar

Kodein kan orsaka dysfunktion och spasmer av Oddis sfinkter, vilket medför en ökad risk för gallvägssymtom och pankreatit. Kodein/ibuprofen ska därför administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och gallvägssjukdomar.

- Avsnitt 4.8

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

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 aktuella varningstexten ska ersättas med följande text i fetstil och understruken i förekommande fall.

Varningar och försiktighet

[...]

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

- Avsnitt 4.

Andra möjliga biverkningar:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Symtom som förknippas med inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) och gallvägarna (en störning i den muskel som reglerar flödet av galla och bukspott i tarmarna som kallas för Oddis sfinkterdysfunktion), t.ex. svår smärta i övre delen av buken som kan stråla ut i ryggen, illamående, kräkningar eller feber.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2024 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	08/09/2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	07/11/2024