

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/paracetamol dras följande vetenskapliga slutsatser:

- a) Mot bakgrund av tillgängliga data i litteraturen och spontana rapporter om **interaktion mellan opioider och gabapentinoider** (gabapentin och pregabalin), och med hänsyn till de befintliga varningarna i produktinformation för andra läkemedel som innehåller opioider, är en uppdatering av avsnitt 4.5 i produktresumén motiverad för att återspegla interaktion med gabapentinoider.
- b) Mot bakgrund av tillgängliga data om **Oddis sfinkter-dysfunktion** från litteraturen och spontana rapporter, och med beaktande av en möjlig verkningsmekanism, anses det föreligga minst ett rimligt sannolikt orsakssamband mellan kodein/paracetamol och Oddis sfinkter-dysfunktion. Därför ska produktinformationen ändras därefter och en uppdatering av avsnitt 4.4 och 4.8 är motiverad.
- c) Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter i litteraturen om **hyperalgesi**, och med beaktande av de befintliga varningarna i annan produktinformation för läkemedel som innehåller opioider såsom kodein, morfin och kodein/ibuprofen, anses en uppdatering av avsnitt 4.4 i produktresumén motiverad för att varna för risken för hyperalgesi med kodein.
- d) Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter i litteraturen om **central sömnapné (CSA)** och en möjlig klasseffekt av opioider ska en varning ändras i avsnitt 4.4 för att beskriva risken för central sömnapné med kodein.
- e) Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter i litteraturen om **risken för opioidbrukssyndrom (OUD)**, och med beaktande av de befintliga varningarna i annan produktinformation för läkemedel som innehåller opioider såsom kodein, tramadol och kodein/ibuprofen, är en uppdatering av avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8 i produktresumén motiverad. Avsikten är att utöka produktinformationen om risken med drogberoende/drogmissbruk genom att lägga till negativa konsekvenser med opioidbrukssyndrom och identifierade riskfaktorer i enlighet med den formulering som redan har genomförts för andra opioider och genom att rekommendera fastställande av en läkemedelsstrategi före behandling med kodein för att begränsa behandlingens längd.
- f) Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter i litteraturen och spontana rapporter om risken för **oavsiktlig exponering (pediatrisk förgiftning)** ska bipacksedeln ändras i enlighet med detta för att betona behovet av att förvara läkemedlet på en skyddad och säker plats.

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för läkemedel som innehåller kodein/paracetamol ska ändras därefter.

Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

Uppdatera avsnitt 2 i bipacksedeln för att lägga till en **varningsruta** om det opioid-innehållande läkemedlet och risken för beroende och missbruk enligt varningen som nyligen överenskommits i PSUSA-förfarandet för kodein som monokomponent (PSUSA/00000843/202501).

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/paracetamol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller 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~~)>

a. Interaktioner med gabapentinoider

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

En interaktion ska läggas till enligt följande:

Om identisk ordalydelse redan finns i avsnitt 4.5 i produktresumén som "Samtidig användning av <produkt> med [...] kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död." kan den nya föreslagna texten (d.v.s. "gabapentinoider (gabapentin och pregabalin)") läggas till i den befintliga meningen. Om denna ordalydelse inte redan finns i avsnitt 4.5 i produktresumén kan den nya föreslagna meningen läggas till direkt efter befintlig ordalydelse om interaktion med andra centralverkande medel som kan resultera i CNS-effekter.

Hänvisning till avsnitt 4.4 ska inkluderas endast om interaktionen som resulterar i additiv CNS-effekt och andningsdepression även beskrivs i avsnitt 4.4. Ingen ny ordalydelse för avsnitt 4.4 föreslås.

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

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Läggs till i en befintlig punktlista i avsnittet "Andra läkemedel och <läkemedlets namn> (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 <läkemedlets namn>

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 smärta orsakad av nervproblem (neuropatisk smärta)**

b. Oddis sfinkter-dysfunktion och sjukdomar i lever och gallvägar

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Befintlig ordalydelse av varningen i fråga ska ersättas av följande text markerad i fetstil och understruken.

Lever och gallvägar

Kodein kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter och därmed öka risken för gallvägssymtom och pankreatit. Kodein/paracetamol ska därför administreras med försiktighet till patienter med pankreatit och sjukdomar i gallvägarna.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning ska läggas till under "Lever och gallvägar" med frekvensen "Ingen känd frekvens".

Om biverkningen "Oddis sfinkter-dysfunktion" redan finns i avsnitt 4.8 med en annan frekvens ska den befintliga frekvensen inte ändras.

Oddis sfinkterdysfunktion

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Befintlig ordalydelse av varningen i fråga ska ersättas av följande text markerad i fetstil och understruken.

Varningar och försiktighet

[...]

Kontakta läkare om du upplever svår smärta i övre delen av buken 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)

problem som påverkar en klaff i tarmarna (Oddis sfinkter-dysfunktion)

c. Hyperalgesi

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Om jämförbar ordalydelse inte har implementerats ännu rekommenderas följande uppdateringar av produktinformationen för läkemedel som innehåller en kombination av kodein/paracetamol:

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

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal om du upplever något av följande symtom medan du <tar> <använder> <läkemedlets namn>

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

d. Sömnrelaterade andningssjukdomar inklusive central sömnapné

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Texten nedan ska anges separat, oavsett redan befintlig information om andningsdepression i stycket "Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel".

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 som har 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.

e. Opioidbrukssyndrom (OUD)

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

Administreringssätt

...

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

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).

Behandlingslängd

När det finns befintlig text som specificerar en maximal användningstid ska följande ordalydelse läggas till, i stället för att ersätta den.

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

- Avsnitt 4.4

Befintlig varning ska ändras enligt följande (befintlig ordalydelse för varningen i fråga ska ersättas med följande stycke när så är tillämpligt):

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende och 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 mer 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 utsättningen bestämmas tillsammans med patienten (se avsnitt 4.2). Patienten ska också informeras om riskerna för och tecken på opioidbrukssyndrom före och under behandlingen. 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 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 nedanför 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 en patients individuella riskfaktorer, dosering och behandlingstid med opioider (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

Befintlig ordalydelse i varningen i fråga ska ersättas av följande text markerad i fetstil och understruken.

- 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 blir 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 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 någon gång har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger ("missbruk").
- du är rökare.
- du någonsin har haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller en personlighetsstörning) eller har behandlats av 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 läkemedlet även när det inte hjälper för att lindra 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 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 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 [läkemedlets namn]

<<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 läkaren att diskutera med dig vad du kan förvänta dig av att använda [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]).

När det finns befintlig text som specificerar en maximal användningstid ska följande ordalydelse läggas till, i stället för att ersätta den.

[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.

f. Oavsiktlig exponering och säker förvaring

Bipacksedel

- Avsnitt 5

Hur <läkemedlets namn> ska förvaras

[...]

Följande information ska läggas till. Om det finns befintlig text om förvaringsrekommendationer (t.ex. om temperatur eller låst förvaringsplats) ska den nya texten läggas till direkt ovanför eller direkt nedanför den befintliga informationen om tillämpligt.

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:	November 2025 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	28 december 2025
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	26 februari 2026