

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята)
за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за буклизин/кодеин/парацетамол, ацетилсалицилова киселина/кодеин/парацетамол, кофеин/кодеин/парацетамол, научните заключения са, както следва:

- а) С оглед на наличните данни от литературата и спонтанни съобщения относно риска от разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди, и с оглед на правдоподобен механизъм на действие и съществуващите предупреждения в продуктова информация на други лекарствени продукти, съдържащи опиоиди, има основание за актуализация на точки 4.2, 4.4 и 4.8 на КХП, за да се подчертае предупреждението, свързано с риска от лекарствена зависимост/злоупотреба, като се добави информация за негативните последици от разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди, рисковите фактори, както и за ограничаване на продължителността на лечението.
- б) С оглед на наличните данни за риска от хипералгезия и предвид съществуващите предупреждения в продуктова информация на други лекарствени продукти, съдържащи опиоиди, има основание за актуализация на точка 4.4 на КХП с цел предупреждение относно риска от хипералгезия при употреба на кодеин.
- в) С оглед на наличните данни за риска от централна сънна апнея и потенциален ефект на класа опиоиди, в предупреждението в точка 4.4 на КХП трябва да се включи описание на риска от централна сънна апнея, свързана с кодеин.
- г) С оглед на наличните данни от литературата за взаимодействие между опиоиди и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) и предвид съществуващите предупреждения в продуктова информация на други лекарствени продукти, съдържащи опиоиди, има основание за актуализация на точка 4.5 на КХП, за да се отразят на взаимодействията с габапентиноиди.
- д) С оглед на наличните постмаркетингови съобщения на случаи и данни от литературата за кодеин, причинно-следствена връзка между комбинациите с фиксирани дози и панкреатит/дисфункция на сфинктера на Oddi най-малкото е възможно да съществува. Поради това точка 4.8 на КХП трябва да бъде съответно актуализирана, заедно с предупреждение в точка 4.4.
- е) С оглед на наличните постмаркетингови съобщения на случаи относно рискове от случайна експозиция (интоксикация при деца), листовката трябва да бъде съответно актуализирана, за да се подчертае необходимостта продуктът да се съхранява на безопасно и сигурно място.

PRAC заключава, че продуктова информация на продуктите, съдържащи буклизин/кодеин/парацетамол, кофеин/кодеин/парацетамол, трябва да бъде актуализирана.

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за буклизин/кодеин/парацетамол, ацетилсалицилова киселина/кодеин/парацетамол, кофеин/кодеин/парацетамол CMDh

счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) буклизин/кодеин/парацетамол, ацетилсалицилова киселина/кодеин/парацетамол, кофеин/кодеин/парацетамол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СМДh препоръчва промяна в условията на разрешението(ята) за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и)
по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.2

Начин на приложение

...

Цели на лечението и преустановяване на приложението

Преди започване на лечение с [име на продукта], с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечение, включваща продължителност и цели на лечението, както и план за преустановяване на лечението, в съответствие с насоките за овладяване на болката. По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване на лечението и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато пациентът вече не се нуждае от лечение с кодеин, може да е препоръчително постепенно понижаване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане. При липса на адекватен контрол на болката трябва да се обмисли вероятността за хипералгезия, развитие на толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

Продължителност на лечението

По отношение на продължителността на лечението трябва да се добави следният текст. Ако съществува текст, който по-строго определя максималната продължителност на лечението, той трябва да се запази.

Продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка и ако не се постигне ефективно облекчаване на болката, пациентите/болногледачите трябва да бъдат посъветвани да потърсят мнението на лекар.

- Точка 4.4

Съществуващото предупреждение трябва да бъде изменено, както следва (съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен със следния параграф, както е приложимо, с изключение на всички допълнителни одобрени предупреждения, свързани с този риск, например сериозни клинични последици, които трябва да бъдат запазени):

Толеранс и разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

При многократно прилагане на опиоиди, като например [име на продукта], може да се развият толеранс, физическа и психическа зависимост и разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (opioid use disorder, OUD). Многократната употреба на [име на продукта] може да доведе до OUD. По-високата доза и по-дългата продължителност на лечението с опиоид може да увеличат риска от развитие на OUD. Злоупотребата или преднамерената неправилна употреба на [име на продукта] може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (OUD) се увеличава при

пациенти с лична или фамилна анамнеза (на родители или братя и сестри) за разстройства, длъжащи се на употребата на вещества (включително разстройство, длъжащо се на употреба на алкохол), при понастоящи потребители на тютюневи изделия или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и разстройства на личността).

Преди започване на лечение с [име на продукта] и по време на лечението трябва да се обсъдят с пациента целите на лечението и план за преустановяване на лечението (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва да бъде информиран и за рисковете и признаците на OUD. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар, ако се появят такива признаци,

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на поведение, свързано с търсене на лекарството (напр. твърде ранни искания на следваща рецепта). Това включва преглед на съпътстващо прилаганите опиоиди и психоактивни вещества (като бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.

- Точка 4.8

Следният параграф трябва да се добави под таблицата или описанието, обобщаващо нежеланите реакции:

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на [име на продукта] може да доведе до лекарствена зависимост, дори при терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори при пациента, дозата и продължителността на лечението с опиоиди (вж. точка 4.4).

Листовка

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен със следния текст, съответно подчертан и с удебелен шрифт.

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Привикване, зависимост и пристрастяване

Това лекарство съдържа кодеин, който е опиоидно лекарство. Той може да причини зависимост и/или пристрастяване.

Многократната употреба на опиоиди може да доведе до намаляване на ефективността на лекарството (привикване към него, известно като толеранс). Многократната употреба на [име на продукта] може също да доведе до зависимост, злоупотреба и пристрастяване, което може да доведе до животозастрашаващо предозиране. Рискът от тези нежелани реакции може да се увеличи при по-висока доза и по-голяма продължителност на употреба.

Зависимостта или пристрастяването може да Ви накарат да почувствате, че вече не можете да контролирате количеството лекарство, което трябва да приемате, или колко често трябва да го приемате.

Рискът от зависимост или пристрастяване е различен при различните хора. Рискът от развитие на зависимост или пристрастяване към [име на продукта]

може да е по-висок при Вас, ако:

- Вие или някой от вашето семейство някога е злоупотребявал или е бил зависим от алкохол, лекарства, отпускани по лекарско предписание, или незаконни вещества („пристрастяване“);

- сте пушач;

- някога сте имали проблеми с настроението (депресия, тревожност или разстройство на личността) или сте били лекувани от психиатър за други психични заболявания.

Ако забележите някой от следните признаци, докато приемате [име на продукта], това може да е знак, че сте развили зависимост или пристрастяване:

– Имате нужда да приемате лекарството по-дълго от препоръчаното от Вашия лекар.

– Имате нужда да приемате повече от препоръчителната доза.

- Може да имате чувството, че имате нужда да продължите да приемате това лекарство, дори когато то не помага за облекчаване на болката.

– Използвате лекарството по причини, различни от тези, за които Ви е предписано, например „за успокоение“ или „да Ви помогне да заспите“

– Правили сте няколко неуспешни опита за спиране или контрол на употребата на лекарството.

– Когато спрете приема на лекарството, не се чувствате добре и отново се чувствате по-добре, след като отново започнете да го приемете („ ефекти на отнемане“)

Ако забележите някой от тези признаци, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите най-добрия начин на лечение за Вас, включително кога е подходящо да спрете и как да спрете безопасно приема (вижте точка 3, Ако спрете приема на [име на продукта]).

- Точка 3

3. Как да приемате [име на продукта]

<Винаги <приемайте> <използвайте> това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар <или фармацевт>. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт>.

<Препоръчителната доза е...>

Преди започване на лечението и редовно по време на лечението, Вашият лекар ще обсъжда с Вас какво можете да очаквате от употребата на [име на продукта], кога и колко дълго трябва да го приемате, кога да се свържете с Вашия лекар и кога трябва да спрете приема (вижте също „Ако спрете приема на [име на продукта]“).

По отношение на продължителността на лечението трябва да се добави следният текст.. Ако съществува текст, който по-строго определя максималната продължителност на лечението, той трябва да се запази.

[Име на продукта] трябва да се използва за възможно най-краткия период, необходим за облекчаване на симптомите. Ако не се постигне ефективно

облекчаване на болката по време на приема на лекарството, трябва да потърсите съвет от лекар.

Хипералгезия

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Ако подобен текст все още не е въведен, се препоръчват следните промени в продуктовата информация:

Както при други опиоиди, при недостатъчен контрол на болката въпреки увеличаване на дозата кодеин, трябва да се обмисли възможността за индуцирана от опиоиди хипералгезия. Може да е показано намаляване на дозата или преразглеждане на лечението.

Листовка

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако получите някой от следните симптоми, докато <приемате> <използвате> <име на продукта>

- **Изпитвате болка или повишена чувствителност към болка (хипералгезия), която не се повлиява от по-висока доза от Вашето лекарство.**

Централна сънна апнея

Ако подобен текст все още не е въведен, се препоръчват следните промени в продуктовата информация:

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включващи централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия по време на сън. Употребата на опиоиди увеличава риска от ЦСА по дозозависим начин. При пациенти с проява на ЦСА може да се обмисли намаляване на общата доза опиоиди.

Листовка

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Дихателни нарушения по време на сън

[Име на продукта] може да причини дихателни нарушения по време на сън, като сънна апнея (прекъсване на дишането по време на сън) и хипоксемия по време на сън (ниско ниво на кислород в кръвта). Симптомите могат да включват прекъсвания на дишането по време на сън, ношно събуждане поради задъх, трудно поддържане на съня или прекомерна сънливост през деня. Ако Вие или някой друг забележи тези симптоми, свържете се с Вашия лекар. Вашият лекар може да обмисли намаляване на дозата .

Взаимодействие от типа лекарство-лекарство с габапентиноиди

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.5

Трябва да се добави следното взаимодействие:

Ако в точка 4.5 от КХП вече е включен идентичен текст като „Съпътстващата употреба на <продукт> с [...] може да доведе до респираторна депресия, хипотония, дълбока седация, кома или смърт...“, новият предложен текст (т.е. „габапентиноиди (габапентин и прегабалин)“) може да бъде добавен към съществуващото изречение. Ако този текст не е вече включен в точка 4.5 от КХП, новото предложено изречение може да бъде добавено непосредствено след всеки съществуващ текст относно взаимодействието с други вещества с централно действие, което може да доведе до потенциране на ефектите върху ЦНС.

Препратка към точка 4.4 трябва да се включи само ако взаимодействие, водещо до адитивен ефект върху ЦНС и респираторна депресия, е описано и в точка 4.4. Не се предлага нов текст за точка 4.4.

Съпътстващата употреба на <име на продукта> с габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да доведе до респираторна депресия, хипотония, дълбока седация, кома или смърт (вж. точка 4.4).

Листовка

- Точка 2

Да се добави към съществуващ списък с водещи точки в точка „Други лекарства и <име на продукта>“ (напр. с подзаглавие „Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства“ (или подобно) или „Рискът от нежелани реакции се увеличава, ако приемате“ (или подобно).)

Други лекарства и [име на продукта]

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

- Габапентин или прегабалин за лечение на епилепсия или болка, поради проблеми с нерв (невропатична болка)

Дисфункция на сфинктера на Оди и хепатобилиарни нарушения

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се добави следното предупреждение:

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен със следния текст, съответно подчертан и с удебелен шрифт.

Хепатобилиарни нарушения

Кодеинът може да причини нарушена функция и спазъм на сфинктера на Oddi, като по този начин повишава риска от поява на симптоми, свързани със

жлъчните пътища и панкреатит. Поради това <име на продукта> трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с панкреатит и заболявания на жлъчните пътища.

- Точка 4.8

Ако нежеланите реакции „панкреатит“ и „дисфункция на сфинктера на Oddi“ вече са включени в точка 4.8 с друга честота, съществуващата честота трябва да се запази.

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Хепатобилиарни нарушения“ в категория „с неизвестна честота“:

панкреатит

или когато панкреатитът вече е посочен във връзка с пациенти с анамнеза за холецистектомия:

панкреатит, включително остър панкреатит при пациенти с анамнеза за холецистектомия

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Хепатобилиарни нарушения“ в категория „с неизвестна честота“:

дисфункция на сфинктера на Оди

Листовка

- Точка 2

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен със следния текст, съответно подчертан и с удебелен шрифт.

Предупреждения и предпазни мерки

[...]

Свържете се с Вашия лекар, ако почувствате силна болка в горната част на корема, която е възможно да се разпространи към гърба, гадене, повръщане или повишена температура, тъй като това може да са симптоми, свързани с възпаление на панкреаса (панкреатит) и жлъчните пътища.

- Точка 4.

Други възможни нежелани реакции:

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

Симптоми, свързани с възпаление на панкреаса (панкреатит) и жлъчните пътища (проблем, засягащ клапа в червата, известна като дисфункция на сфинктера на Оди), напр. силна болка в горната част на корема, която може да се разпространи към гърба, гадене, повръщане или повишена температура.

Предотвратяване на непреднамерена експозиция и съхранение на безопасно и сигурно място

Листовка

- Точка 5.

Къде трябва да съхранявате <име на продукта>

[...]

Следната информация трябва да бъде добавена. Ако има съществуващ текст относно препоръките за съхранение (напр. относно температура или заключване), новият текст трябва да се добави непосредствено над или непосредствено под съществуващата информация, според случая.

Съхранявайте това лекарство на безопасно и сигурно място за съхранение, недостъпно за други хора. То може да причини сериозна вреда и да доведе до смърт при хора, за които не е предназначено.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	март 2026 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	10 май 2026 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	9 юли 2026 г.