

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 кофеин/кодеин/парацетамол/пропифеназон, ацетилсалицилова киселина/кофеин/кодеин/парацетамол научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните литературни данни относно **риска от разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (OUD)** и предвид съществуващите предупреждения в продуктовата информация на други лекарствени продукти, съдържащи опиоиди, актуализирането на точки 4.2, 4.4 и 4.8 от КХП е основателно. Целта е засилване на информацията относно риска от лекарствена зависимост/злоупотреба с лекарства чрез добавяне на неблагоприятните последици от разстройството, дължащо се на употреба на опиоиди, и идентифицираните рискови фактори в съответствие с текстовете, вече въведени за други опиоиди, както и с цел ограничаване на продължителността на лечението.

С оглед на наличните литературни данни относно **централна сънна апнея (ЦСА)** и потенциалния ефект на класа опиоиди, в точка 4.4 трябва да бъде изменено предупреждението, за да се опише рискът от централна сънна апнея при употреба на кодеин.

С оглед на наличните литературни данни относно **хипералгезия** се счита за оправдано актуализирането на точка 4.4 от КХП, за да се включи предупреждение относно риска от хипералгезия при употреба на кодеин.

С оглед на наличните литературни данни относно взаимодействието между опиоиди и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) и като се вземат предвид съществуващите предупреждения в продуктовата информация на други лекарствени продукти, съдържащи опиоиди, актуализирането на точка 4.5 от КХП е основателно, за да се отразят **взаимодействията с габапентиноиди**.

С оглед на наличните постмаркетингови съобщения на случаи и данните от литературата за кодеин се счита, че причинно-следствена връзка между комбинациите с фиксирани дози и **панкреатит/дисфункция на сфинктера на Oddi** най-малкото е възможно да съществува. Точка 4.8 от КХП трябва да бъде съответно актуализирана, заедно с предупреждение в точка 4.4.

С оглед на наличните постмаркетингови съобщения на случаи и данните от литературата за ацетилсалицилова киселина се счита, че причинно-следствена връзка между комбинациите с фиксирани дози, съдържащи ацетилсалицилова киселина, и **синдром на Kounis**, най-малкото е възможно да съществува. Точка 4.8 от КХП трябва да бъде съответно актуализирана, заедно с предупреждение в точка 4.4.

С оглед на наличните постмаркетингови съобщения на случаи относно рискове от **непреднамерена експозиция (интоксикация при деца)** листовката трябва да бъде съответно изменена, за да се подчертае необходимостта продуктът да се съхранява на безопасно и сигурно място.

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

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

Въз основа на научните заключения за кофеин/кодеин/парацетамол/пропифеназон, ацетилсалицилова киселина/кофеин/кодеин/парацетамол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и)

кофеин/кодеин/парацетамол/пропифеназон, ацетилсалицилова киселина/кофеин/кодеин/парацетамол, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh 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 продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Разстройства, дължащи се на употреба на опиоиди

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.2

Начин на приложение

...

Цели на лечението и прекратяване на приема

Преди започване на лечение с [име на продукта] с пациента трябва да се съгласува стратегия за лечение, включваща продължителност и цели на лечението, както и план за края 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 прекратяване на лечението и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато пациентът вече не се нуждае от терапия с кодеин, може да е препоръчително постепенно намаляване 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

Когато съществува текст, който определя максималната продължителност на употреба, към него трябва да се добави следният израз, вместо той да се замени.

[Име на продукта] не трябва да се използва по-дълго от необходимото.

- Точка 4.4

Съществуващото предупреждение трябва да бъде изменено, както е посочено по-долу (съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен със следния параграф, където е приложимо):

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

При многократно прилагане на опиоиди, например [име на продукта], може да се развие толеранс, физическа и психологическа зависимост и разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (opioid use disorder, OUD). Многократната употреба на [име на продукта] може да доведе до разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (OUD). По-високата доза и по-дългата продължителност на опиоидната терапия могат 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 OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за разстройства, дължащи се на употреба на вещества (включително разстройства, дължащи се на употреба на алкохол), при настоящи потребители на тютюневи изделия или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и разстройство на личността).

Преди започване на лечение с [име на продукта] и по време на лечението целите на

лечението и планът за прекратяване на лечението трябва да се съгласуват с пациента (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 лекарства (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 бъде добавен под таблицата или описанието, обобщаващи нежеланите реакции:

Лекарствена зависимост

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

Листовка

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен със следния текст, като при необходимост новият текст може да бъде удебелен и подчертан.

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Привикване, зависимост и пристрастяване

Това лекарство съдържа кодеин, който е опиоидно лекарство. То 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 да доведе също до зависимост, злоупотреба и пристрастяване, които могат да доведат 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 за различните хора. Рискът от зависимост или пристрастяване към [име на продукта] може да е по-висок при Вас, ако:

- Вие или някой от Вашето семейство някога сте злоупотребявали или сте били зависими от алкохол, лекарства, отпускани по лекарско предписание, или незаконни наркотици („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 бъде признак, 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> <или> <високата температура>.

- Използвате лекарството по причини, различни от предписаната, например „за успокоение“ или „да Ви помогне да заспите“.

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

- Когато спрете да приемате лекарството, не се чувствате добре и отново се чувствате по-добре, когато отново започнете да го приемате („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 обсъди с Вас какво можете да очаквате от употребата на [име на продукта], кога и колко време трябва да го приемате, кога да се свържете с Вашия лекар и кога трябва да спрете приема (вижте също „Ако сте спрели употребата на [име на продукта]“).

Когато съществува текст, който определя максималната продължителност на употреба, към него трябва да се добави следният текст, вместо той да се замени.

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

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

Централна сънна апнея

Ако подобен текст все още не е въведен, се препоръчват следните промени в продуктова информация относно комбинациите с фиксирани дози, съдържащи кодеин (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан).

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия по време на сън. Употребата на опиоиди увеличава дозозависимо риска от ЦСА. При пациентите, при които се наблюдава ЦСА, трябва да се обмисли намаляване на общата доза опиоиди.

Листовка

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Дихателни нарушения, свързани със съня

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

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

Хипералгезия

Ако подобен текст все още не е въведен, се препоръчват следните промени в продуктова информация относно комбинациите с фиксирани дози, съдържащи кодеин (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Както и при други опиоиди, при недостатъчен контрол на болката въпреки увеличаване на дозата кодеин, трябва да се има предвид 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> <или медицинска сестра>, ако получите някой от следните симптоми по време на <прием на> <употреба на> [име на продукта].

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

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

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 "Съпътстващото приложение 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 идентичен текст, както в предходното изречение, все още не е включен в точка 4.5 от КХП, новото предложено изречение може да бъде добавено непосредствено след съществуващия текст относно взаимодействието с други вещества с централно действие, което може да доведе до засилване на ефектите върху централната нервна система (напр. непосредствено след „При съпътстващо приложение на <продукт> и други вещества с централно действие, включително алкохол, трябва да се има предвид възможността за засилване на ефектите върху централната нервна система (вж. точка 4.8).“).

Съпътстващото приложение на <продукт> с други потискащи централната нервна система средства [...], както и 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 раздела „Други лекарства и <име на продукта>“ (напр. под подзаглавие "Трябва а кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате други лекарства" (или подобно) или "Рискът от нежелани реакции се увеличава, ако приемате" (или подобно).)

Други лекарства и [име на продукта]

Трябва а кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате други лекарства

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

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

Панкреатит и дисфункция на сфинктера на Oddi

Кратка характеристика на продукта

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменена със следния текст, като при необходимост новият текст съответно удебелен и подчертан.

- Точка 4.4

Хепатобилиарни нарушения

Кодеинът може да причини дисфункция и спазъм на сфинктера на Oddi, като по този начин повишава риска от поява на симптоми, свързани с жлъчните пътища, и панкреатит. Поради това лекарствените продукти, съдържащи кодеин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с панкреатит и заболявания на жлъчните пътища.

- Точка 4.8

Ако нежеланите лекарствени реакции (НЛР) „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 “Стомашно-чревни нарушения” в категория “с неизвестна честота”:

панкреатит

или за комбинациите с фиксирани дози, при които панкреатитът вече е включен в списъка:

„панкреатит, **включително** остър **панкреатит** при пациенти, подложени на холецистектомия“

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

дисфункция на сфинктера на Oddi

Листовка

- Точка 2

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

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, ако имате 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Симптоми, свързани с възпаление на панкреаса (панкреатит) и жлъчните пътища (проблем, засягащ клапа в червата, известен 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.

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

Синдром на Kounis

Ако подобен текст все още не е въведен, се препоръчват следните промени в продуктовата информация относно комбинациите с фиксирани дози, съдържащи ацетилсалицилова киселина (новият текст е **подчертан и удебелен**, заличеният текст е зачертан).

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Сърдечносъдови и мозъчносъдови ефекти

(...)

Съобщени са случаи на синдром на Kounis при пациенти, лекувани с продукти, съдържащи ацетилсалицилова киселина. Синдромът на Kounis се определя като сърдечносъдови симптоми, вторични на алергична реакция или реакция на свръхчувствителност, свързани със спазъм на коронарните артерии, който може да доведе до миокарден инфаркт.

- Точка 4.8

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

Синдром на Kounis

Листовка

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Какво трябва да знаете, преди да приемете [име на продукта]

При прием на ацетилсалицилова киселина се съобщават признаци на алергична реакция към това лекарство, включително проблеми с дишането, подуване в областта на лицето и шията (ангиоедем), болка в гърдите. Спрете незабавно [име на продукта] и незабавно се свържете с Вашия лекар или със спешна медицинска помощ, ако забележите някой от тези признаци.

- Точка 4

Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Болка в гърдите, която може да е признак на потенциално сериозна алергична реакция, наречена синдром на Кунис

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

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 вече съществува 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, 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:	януари 2026 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	15 март 2026 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	14 май 2026 г.