

Приложение I

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

Научни заключения

Предвид оценъния доклад на PRAC относно ПАДБ за кодеин, научните заключения са, както следва:

- а) С оглед на наличните литературни данни относно **риска от развитие на разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (OUD)**, и предвид съществуващите предупреждения в продуктова информация на други лекарствени продукти, съдържащи опиоиди, като трамадол и кодеин/ибупрофен, актуализирането на точки 4.2, 4.4 и 4.8 от КХП е оправдано с цел подсилване на информацията относно риска от лекарствена зависимост/злоупотреба с лекарството, като се добави информация за неблагоприятните последици от появата на разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди, и идентифицираните рискови фактори в съответствие с текстовете, вече въведени при други опиоиди, както и като се препоръча изготвяне на стратегия за лечение преди започване на терапия с кодеин, с цел да се ограничи продължителността на лечението. Текстът относно изготвянето на стратегия за лечение не се отнася за продуктите, показани само за лечение на кашлица, поради самоограничаващия се характер на състоянието и по-ниската вероятност от продължителна употреба.
- б) С оглед на наличните литературни данни относно **централна сънна апнея (ЦСА)** и потенциалния ефект на класа опиоиди, предупреждението в точка 4.4 трябва да бъде изменено, за да се опише рискът от централна сънна апнея при употреба на кодеин.
- в) 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.
- г) С оглед на наличните литературни данни относно взаимодействие между опиоиди и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) и като се вземат предвид съществуващите предупреждения в продуктова информация на други лекарствени продукти, съдържащи опиоиди, актуализирането на точка 4.5 от КХП е основателно, за да се отразят **взаимодействията с габапентиноиди**.
- д) С оглед на наличните данни относно **панкреатит и дисфункция на сфинктера на Oddi**, от литературата и спонтанни съобщения, включващи в някои случаи тясна времева връзка, и като се има предвид правдоподобен механизъм на действие, се счита, че причинно-следствена връзка между кодеин и панкреатит/дисфункция на сфинктера на Oddi най-малкото е възможно да съществува. Следователно продуктова информация трябва да бъде съответно изменена и актуализирането на точки 4.4 и 4.8 е основателно.
- е) С оглед на наличните постмаркетингови съобщения за случаи, свързани с 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.

Листовката е съответно актуализирана.

Да се актуализира точка 2 от листовката, като се добави **предупреждение в черно каре** относно характера на продукта, съдържащ опиоид, и риска от развитие на зависимост и пристрастяване (за всички продукти).

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 кодеин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) кодеин, 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 продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Разстройства, дължащи се на употреба на опиоиди

[за продукти, показани само за лечение на кашлица]

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.2

Начин на приложение

...

Продължителност на лечението

Когато съществува текст, който определя максималната продължителност на употреба, към него следва да се добави следният текст, 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 психическа 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 употребата 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).

Пациентът трябва да бъде информиран за рисковете и признаците на OUD, както е посочено в листовката. Ако се появят такива признаци, пациентите трябва да се свържат със своя лекар.

При пациенти, при които се наблюдават признаци и симптоми на OUD и/или които проявяват поведение, свързано с търсене на лекарството, може да се наложи преглед на съпътстващо прилаганите опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини) и консултация със специалист по зависимости.

- Точка 4.8

Следният параграф трябва да бъде добавен под таблицата или описанието, обобщаващо 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

Толеранс, 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 при 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 лекувани от психиатър за други психични заболявания.**

Ако забележите някой от следните признаци, докато приемате [име на продукта], това може да е 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 кашлицата.**
- **Използвате лекарството по причини, различни от тези, за които то е предписано, например „за успокоение“ или „да Ви помогне да заспите“.**
- **Правили сте няколко неуспешни опита да спрете или да контролирате употребата на лекарството.**

- Когато спрете да приемате лекарството не се чувствате добре и се чувствате по-добре, когато отново започнете да го приемате („симптоми 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 целесъобразно 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>.>

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.

Разстройства, дължащи се на употреба на опиоиди

[за всички други продукти]

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] заедно 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 целесъобразно 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 текст, 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 психическа 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 с пациента трябва да се съгласуват целите на лечението и планът за прекратяване на лечението (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва също да бъде информиран и относно рисковете и признаците на OUD. Ако се появят такива признаци, пациентите трябва да се свържат със своя лекар.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на поведение, свързано с търсене на лекарството (напр. твърде рано искане 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, обобщаващо 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

Толеранс, зависимост и пристрастяване

<u>Това лекарство съдържа кодеин, който е опиоидно лекарство. То може да причини</u>

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 при 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 е 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> <кашлицата>.**
- Използвате лекарството по причини, различни от предписаните, например „за успокоение“ или „да Ви помогне да заспите“.**
- Правили сте няколко неуспешни опита да спрете или да контролирате употребата на лекарството.**
- Когато спрете да приемате лекарството, не се чувствате добре и се чувствате по-добре, когато отново започнете да го приемате („симптоми 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 целесъобразно 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>.>

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 време трябва да го приемате, кога да се свържете с Вашия лекар и кога 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.

Централна сънна апнея

Ако подобен текст все още не е въведен, препоръчват се следните промени в продуктовата информация на лекарствените продукти, 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 по време на сън

[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 задъх, 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.

Хипералгезия

Ако подобен текст все още не е въведен, се препоръчват следните промени в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи кодеин, показани за лечение на болка (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 поява на индуцирана от опиоиди хипералгезия. Може да бъде 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.**

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 тест 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 ередства [...], 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 точки в раздела „Други лекарства и <име на продукта>“ (напр. под подзаглавие "Трябва да 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]

Уведомете 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 нервната система (невропатна болка)

Хепатобилиарни нарушения, панкреатит и дисфункция на сфинктера на Oddi

Кратка характеристика на продукта

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен със следния 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 кодеин трябва да се прилага 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

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 на 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 на 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.

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:	октомври 2025 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	30 ноември 2025 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	29 януари 2026 г.