

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 кодеин/ибупрофен, научните заключения са, както следва:

- С оглед на наличните съобщения за случаи от постмаркетинговия опит и данни от литературата относно **риска от зависимост/злоупотреба с лекарства**, както и като се вземат предвид съществуващите предупреждения в продуктова информация на лекарствени продукти, съдържащи опиоиди, като трамадол, е необходимо актуализиране на точки 4.2, 4.4 и 4.8 на КХП. Трябва да се подчертае рискът от развитие на зависимост/злоупотреба с лекарства, като се добавят отрицателните последици от развитие на разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди, и рисковите фактори, идентифицирани съгласно текстовете, които вече са въведени за други опиоиди, освен това трябва да се препоръча да се установява стратегията относно приложението на лекарството, преди да се започва лечение с кодеин, с цел ограничаване продължителността на лечението.
- С оглед на наличните данни от литературата относно **централна сънна апнея (ЦСА)** и потенциален ефект на класа на опиоидите трябва да се промени предупреждението в точка 4.4 за описване на риска от централна сънна апнея при употребата на кодеин.
- С оглед на наличните данни от литературата относно **хипералгезия** е необходимо актуализиране на точка 4.4 на КХП за включване на предупреждение относно риска от хипералгезия при употребата на кодеин.
- С оглед на наличните съобщения за случаи от постмаркетинговия опит и данни от литературата за ибупрофен, причинно-следствена връзка между кодеин/ибупрофен и **синдром на Kounis** най-малкото е възможно да съществува и точка 4.8 на КХП трябва да бъде съответно актуализирана, както и предупреждението в точка 4.4.
- С оглед на наличните съобщения за случаи от постмаркетинговия опит относно риска от **интоксикация при деца**, листовката трябва да бъде съответно актуализирана, за да се подчертае необходимостта от съхранение на продуктите с фиксирани дози на сигурно и безопасно място.
- С оглед на наличните данни от литературата относно взаимодействието между опиоиди и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) и като се вземат предвид съществуващите предупреждения в продуктова информация за други продукти, съдържащи опиоиди, е необходимо актуализиране на точка 4.5 на КХП за включване на **взаимодействията с габапентиноиди**.
- С оглед на наличните данни относно **панкреатит/дисфункция на сфинктера на Oddi** от литературата и спонтанни съобщения, включително в някои случаи с близка времева връзка, както и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, причинно-следствената връзка между кодеин и панкреатит/дисфункция на сфинктера на Oddi най-малкото е възможно да съществува и продуктова информация трябва да бъде съответно актуализирана.

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/ибупрофен CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) кодеин/ибупрофен, 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, изтрият текст е ~~задраскан~~)>

Разстройства, свързани с употребата на опиоиди

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.2

Текстът <в случай на лекарско предписание> е приложим, когато комбинацията с фиксирани дози може да се предлага без лекарско предписание.

Начин на приложение

...

Цели и прекратяване на лечението

Преди започване на лечение с [име на продукта] с пациента трябва да се съгласува стратегия за неговото лечение, включително продължителността и целите на лечението му, както и план за край на лечението, съгласно указанията за контрол на болката. По време на лечението <в случай на лекарско предписание> трябва да има чести контакти между лекаря и пациента за оценка на необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли прекратяване на лечението и корекция на дозата, ако е необходимо. Когато пациентът повече не се нуждае от терапията, може да е уместно дозата да се намали постепенно с цел предотвратяване на симптоми на отнемане. При отсъствие на адекватен контрол на болката трябва да се вземе предвид вероятността от развитие на хипералгезия, толерантност и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

Продължителност на лечението

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

- Точка 4.4

Наличното предупреждение трябва да бъде променено, както следва (трябва да се вземе предвид съществуващият текст за съответното предупреждение):

Толерантност към опиоиди и разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

Може да се развият толерантност, физическа и психическа зависимост, както и разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (РДУО), при многократно приложение на опиоиди, като [име на продукта]. Многократната употреба на [име на продукта] може да доведе до РДУО. По-високата доза и по-продължителното лечение с опиоиди може да повишат риска от развитие на РДУО. Злоупотребата или предумишлената неправомерна употреба на [име на продукта] може да доведат до предозиране и/или смърт.

Сериозни клинични изходи, включително летални, се съобщават във връзка със злоупотребата и зависимостта към комбинации кодеин/ибупрофен, особено при прием за продължителни периоди при по-високи от препоръчителните дози. Тези изходи включват съобщения за стомашно-чревни перфорации, стомашно-чревно кървене, тежка анемия, бъбречна недостатъчност, бъбречна тубулна ацидоза и тежка хипокалиемия, свързана с компонента ибупрофен.

Рискът от развитие на РДУО се повишава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за разстройства, дължащи се на употребата на вещества (включително, разстройство, дължащо се на употребата на алкохол), при настоящи потребители на тютюневи изделия или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. голямо депресивно разстройство, тревожност и личностни разстройства).

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 също за рисковете и признаците на РДУО, както и за сериозните резултати. Пациентите трябва да бъдат посъветвани при появата на тези признаци да се свържат с техния лекар. При спиране на лекарството може да се появят симптоми на оттегляне, като неспокойство и раздразнителност.

Ще е необходимо пациентите да се наблюдават за признаци на поведение, свързано с търсене на лекарството (напр. твърде ранно искане за последващо изписване на лекарството). Това включва преглед на съпътстващо прилагани опиоиди и психо-активни лекарства (като бензодиазепини). Трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости при пациентите с признаци и симптоми на РДУО.

- Точка 4.8

Параграфът по-долу трябва да бъде добавен под таблицата или под описание, обобщаващо нежеланите реакции:

Лекарствена зависимост

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

Листовка

Настоящият текст относно съответното предупреждение трябва да бъде представен като открояващ се, ограден с рамка текст, вземайки предвид съществуващият текст, както следва.

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Толерантност, зависимост и пристрастяване

Това лекарство съдържа кодеин, който е опиоидно лекарство. Многократната употреба на опиоиди може да доведе до по-малка ефективност на лекарството (свикване с лекарството, известно като развитие на толерантност към лекарството). Многократната употреба на [име на продукта] може да доведе и до зависимост, злоупотреба и пристрастяване, което може да е причина за животозастрашаващо предозиране. Ако приемате <Име на продукта> за по-дълго от препоръчителното време или в по-високи от препоръчителните дози, рискът от тези нежелани реакции може да се повиши и Вие също така сте изложени на риск от сериозни вреди. Това включва сериозни вреди на стомаха/червата и бъбреците, както и ниски нива на калий в кръвта. Те може да са летални (вижте точка 4).

Зависимостта или пристрастяването може да Ви накарат да усетите, че вече е извън контрола Ви да прецените какво количество или колко често трябва да приемате от лекарството.

Рискът от развитие на зависимост или пристрастяване варира при отделните пациенти. Може да сте изложени на по-висок риск от развитие на зависимост или пристрастяване към [име на продукта], ако:

- Вие или Ваш близък някога сте злоупотребявали или сте имали зависимост от алкохол, лекарства, отпускани с рецепта, или незаконни наркотици („пристрастяване“).

- сте пушач.

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

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

– трябва да приемате лекарството по-дълго от препоръчаното от Вашия лекар време

– нуждаете се от повече от препоръчителната доза

- чувствате, че трябва да продължите да приемате Вашето лекарство дори ако не помага за облекчаване на Вашата болка.

– използвате лекарството по причини, различни от предписаното, например „за да сте спокойни“ или „да Ви помогне да заспите“

– правили сте многократни, неуспешни опити да спрете или контролирате употребата на лекарството

– когато спрете приема на лекарството не се чувствате добре, но се чувствате по-добре, след като започнете отново да приемате лекарството („ефекти на отнемане“)

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

- Точка 3

3. Как да приемате [име на продукта]

Текстът <Ако [име на продукта] Ви е предписан,> е приложим, когато комбинацията с фиксирани дози може да се предлага без лекарско предписание.

<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 ...>

<Ако Ви е предписан [име на продукта],>Преди започване на лечението и редовно по време на лечението, Вашият лекар ще обсъжда с Вас какво може да очаквате при използването на [име на продукта], кога и колко дълго трябва да го приемате, кога да се

свържете с Вашия лекар и кога трябва да го спрете (вижте също „Ако сте спрели приема на [име на продукта]“).

Централна сънна апнея

Ако подобен текст все още не е въведен, се препоръчват следните промени в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи кодеин/ибупрофен (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан).

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Нарушения на дишането, свързани със съня

Опиоидите могат да причинят нарушения на дишането, свързани със съня, включително централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия, свързана със съня. Употребата на опиоиди може да повиши риска от ЦСА по дозозависим начин. При пациентите с ЦСА обмислете понижаване на общата доза на опиоидите.

Листовка

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Нарушения на дишането, свързани със съня

[Име на продукта] може да предизвика нарушения на дишането, свързани със съня, като сънна апнея (паузи в дишането по време на сън) и хипоксемия, свързана със съня (ниско ниво на кислород в кръвта). Симптомите може да включват паузи на дишането по време на сън, събуждане през нощта поради задъх, затруднено 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 сметне за необходимо да понижи Вашата доза.

Хипералгезия

Ако подобен текст все още не е въведен, се препоръчват следните промени в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи кодеин/ибупрофен (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан).

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Както при други опиоиди, в случай на недостатъчен контрол на болката при повишаване на дозата кодеин, трябва да се има предвид възможността за поява на хипералгезия, индуцирана от опиоиди. Може да е показано понижаване на дозата или преосмисляне на лечението.

Листовка

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар <или> <фармацевт> <или медицинска сестра>, ако получите някои от следните симптоми, докато <приемете> <използвате> [име на продукта]

- **Ако изпитвате болка или имате повишена чувствителност към болка (хипералгезия), която не се повлиява от по-висока доза от лекарството.**

Синдром на Kounis

Ако подобен текст все още не е въведен, се препоръчват следните промени в продуктовата информация на лекарствени продукти, съдържащи кодеин/ибупрофен (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан).

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Сърдечносъдови и мозъчносъдови ефекти

(...)

Съобщава се за случаи на синдром на Kounis при пациенти, лекувани с продукт, съдържащ ибупрофен, като [име на продукта]. Синдромът на Kounis се проявява като сърдечносъдови симптоми в резултат на алергична реакция или такава на свръхчувствителност, свързана с констрикция на коронарните артерии и потенциално водеща до инфаркт на миокарда.

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена в СОК „Сърдечни нарушения“ с честота „с неизвестна честота“:

Синдром на Kounis

Листовка

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

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

Съобщава се за признаци на алергична реакция към това лекарство, включително проблеми с дишането, подуване на лицето и областта на шията (ангиоедем), болка в гръдния кош при употребата на ибупрофен. Веднага спрете приема на [име на продукта] и незабавно се свържете с Вашия лекар или отделение за спешна помощ, ако забележите някои от тези признаци.

- Точка 4

Възможни нежелани реакции

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

Болка в гръдния кош, която може да е признак на потенциално сериозна алергична реакция, наречена синдром на Kounis.

Случайна експозиция и съхранение на сигурно и безопасно място

Листовка

- Точка 5.

Къде трябва да съхранявате <име на продукта>

[...]

Трябва да бъде добавена следната информация. Ако е наличен текст относно препоръките за съхранение (напр. относно температурата или съхранение на заключено място), новият текст трябва да се добави непосредствено преди или след наличната информация, според необходимостта.

Съхранявайте това лекарство на сигурно и безопасно място, където други хора не могат да имат достъп до него. То може да нанесе сериозна вреда или да предизвика смърт на хора, за които не е предназначено.

Лекарствени взаимодействия с габапентиноиди

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.5

Трябва да бъде добавено предупреждение, както следва. Ако идентичен текст вече е включен в КХП, точка 4.5, като „Съпътстващата употреба на < продукта > с [...] може да доведе до потискане на дишането, хипотония, дълбоко седиране, кома или смърт“, новият предложен текст (т.е. „габапентиноиди (габапентин и прегабалин)“) може да се добави към наличното изречение. Ако идентичен текст, като в предходното изречение, не е включен в КХП, точка 4.5, новото предложено изречение може да се добави непосредствено след всеки съществуващ текст относно взаимодействие с други централно действащи лекарства, които може да доведат до потенциране на ефектите върху ЦНС (напр. непосредствено след „При съпътстваща употреба на <продукт> и други централно действащи лекарства, включително алкохол, трябва да се вземе предвид потенциране на ефектите върху ЦНС (вж. точка 4.8)“).

Съпътстващата употреба на <продукт> с ~~се~~ средства потисканци централната нервна система [...], и габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да доведе до потискане на дишането, хипотония, дълбока седация, кома или смърт (вж. точка 4.4).

Листовка

- Точка 2

Да се добави към съществуващия списък с подточки в точката „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 подобен текст) или „Рискът от нежелани реакции се повишава, ако приемате“ (или подобен текст).)

Други лекарства и [име на продукта]

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

- Габапентин или прегаблин за лечение на епилепсия или болка по хода на нерв (невропатична болка)

Хепатобилиарни нарушения, панкреатит и дисфункция на сфинктера на Oddi

Кратка характеристика на продукта

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да се замени с текста по-долу, удебелен и подчертан според необходимостта.

- Точка 4.4

Хепатобилиарни нарушения

Кодеин може да предизвика дисфункция и спазъм на сфинктера на Oddi, повишавайки по този начин риска от жлъчни симптоми и панкреатит. Поради това кодеин/ибупрофен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с панкреатит и заболявания на жлъчния тракт.

- Точка 4.8

Ако НЛР „панкреатит“ и „дисфункция на сфинктера на Oddi“ вече са включени в точка 4.8 с различна честота, наличната честота трябва да се запази.

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена в СОК „Стомашно-чревни нарушения“ с честота „с неизвестна честота“:

панкреатит

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена в СОК „Хепатобилиарни нарушения“ с честота „с неизвестна честота“:

дисфункция на сфинктера на Oddi

Листовка

- Точка 2

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да се замени с текста по-долу, удебелен и подчертан според необходимостта.

Предупреждения и предпазни мерки

[...]

Свържете се с Вашия лекар, ако изпитате силна болка в горната част на корема, която може да преминава към гърба, ако имате гадене, повръщане или повишена температура, тъй като това може да са симптоми, свързани с възпаление на панкреаса (панкреатит) и жлъчния тракт.

- 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 жлъчния тракт (проблем, засягащ клапа, намираща се в червата, известен като дисфункция на сфинктера на Оди), напр. тежка болка в горната част на корема, която може да преминава към гърба, гадене, повръщане или повишена температура.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2024 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	08/09/2024 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	07/11/2024 г.