

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/парацетамол, научните заключения са, както следва:

- a) С оглед на наличните данни от литературата и спонтанни съобщения за **взаимодействие между опиоиди и габапентиноиди** (габапентин и прегабалин) и предвид съществуващите предупреждения в друга продуктова информация на продукти, съдържащи опиоиди, необходима е актуализация на точка 4.5 на КХП, за да отразява взаимодействието с габапентиноиди.
- b) С оглед на наличните данни за **дисфункция на сфинктера на Oddi** от литературата и спонтанни съобщения, и като се има предвид правдоподобен механизъм на действие, счита се, че причинно-следствена връзка между кодеин/парацетамол и дисфункция на сфинктера на Oddi най-малкото е възможно да съществува. Затова продуктовата информация трябва бъде съответно изменена и е необходима актуализация на точки 4.4 и 4.8.
- c) С оглед на наличните данни от литературата за **хипералгезия** и предвид съществуващите предупреждения в друга продуктова информация на продукти, съдържащи кодеин, морфин и кодеин/ибупрофен, се смята, че е необходима актуализация на точка 4.4 на КХП, за да предупреждава за риска от хипералгезия при употреба на кодеин.
- d) С оглед на наличните данни от литературата за **централна сънна апнея (ЦСА)** и възможен ефект на класа опиоиди, едно предупреждение трябва да бъде изменено в точка 4.4, за да описва риска от централна сънна апнея при употреба на кодеин.
- e) С оглед на наличните данни за **риска от разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (opioid use disorder, OUD)**, и предвид съществуващите предупреждения в друга продуктова информация на продукти, съдържащи опиоиди, като кодеин, трамадол и кодеин/ибупрофен, е необходима актуализация на точки 4.2, 4.4 и 4.8 на КХП, така че данните върху опаковката да подчертават риска от лекарствена зависимост/лекарствена злоупотреба, като се добавят неблагоприятните последствия от развитие на разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди, и установените рискови фактори в съответствие с вече добавения текст за други опиоиди, също така да се даде препоръка за установяване на стратегия за лечението, преди да се започне прием на кодеин, за да се ограничи продължителността на лечението.
- f) С оглед на наличните данни от литературата и спонтанни съобщения за риск от **случайна експозиция (интоксикация в детска възраст)**, листовката трябва да бъде съответно изменена, за да подчертава необходимостта от съхранение на продукта на безопасно и сигурно място.

PRAC заключи, че продуктовата информация на продукти, съдържащи кодеин/парацетамол, трябва да бъде съответно изменена.

Листовката се актуализира съответно.

Трябва да се актуализира точка 2 на листовката, за да се добави **черно каре, съдържащо предупреждение** относно естеството на продуктите, съдържащи опиоиди, и риска от зависимост и пристрастяване, в съответствие с предупреждението, одобрено наскоро при процедурата по PSUSA за монокомпонента кодеин (PSUSA/00000843/202501).

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/парацетамол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) кодеин/парацетамол, е непроменено с

предложените промени в продуктовата 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)>

а. Взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ с габапентиноиди

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.5

Трябва да се добави едно взаимодействие, както следва:

Ако вече е включен идентичен текст в точка 4.5 на КХП като “Съпътстващата употреба на <продукт> с [...] може да доведе до потискане на дишането, хипотония, дълбока седация, кома или смърт.”, предложеният нов текст (напр. “габапентиноиди (габапентин и прегабалин)”) може да бъде добавен към съществуващото изречение. Ако този текст не е вече включен в точка 4.5 на КХП, новото предложено изречение може да бъде добавено непосредствено след всеки съществуващ текст относно взаимодействието с други централно действащи лекарства, което може да доведе до засилване на ефектите върху ЦНС.

Препратка към точка 4.4 трябва да се включи, само ако взаимодействието, водещо до адитивен ефект върху ЦНС, е описано и в точка 4.4. Няма предложен нов текст за точка 4.4.

Съпътстващата употреба на <продукт> с 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 съществуващи изброени подточки в точката „Други лекарства и < име на продукта >“ (напр. с подзаглавието „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 повишава, 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 по хода на нерв (невропатна болка)**

б. Дисфункция на сфинктера на Oddi и хепатобилиарни нарушения

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се добави предупреждение, както следва:

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен от следния удебелен и подчертан текст, както е подходящо.

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/парацетамол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с панкреатит и заболявания на жлъчния тракт.

- Точка 4.8

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

Ако НЛР „дисфункция на сфинктера на Oddi“ вече е включена в точка 4.8 с друга честота, съществуващата честота трябва да се запази.

дисфункция на сфинктера на Oddi

Листовка

- Точка 2

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен от следния удебелен и подчертан текст, както е подходящо.

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 на честотата):

проблем, засягащ клапа в червата (дисфункция на сфинктера на Одди)

в. Хипералгезия

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Ако подобен текст все още не е приет, се препоръчват следните актуализации на продуктовата информация за лекарствени продукти, съдържащи комбинацията кодеин/парацетамол:

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

Листовка

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Ако получите някой от следните симптоми, докато <приемате> <използвате> <име на продукта>, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

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

г. Нарушения на дишането по време на сън, включително централна сънна апнея

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се добави предупреждение, както следва:

Текстът трябва да се представи отделно, независимо от вече съществуващата информация за респираторна депресия, спомената в параграфа „Рискове, свързани със съпътстваща употреба на седативни лекарства като бензодиазепини и свързани лекарства“.

Опиоидите могат да причинят нарушения на дишането, свързани със съня, включително централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия, свързана със съня. Употребата на опиоиди увеличава 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.

д. Разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (opioid use disorder, OUD)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.2

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 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 липса на адекватен контрол на болката трябва да се вземе предвид вероятността от развитие на хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4)

Продължителност на лечението

Където има съществуващ текст, посочващ максималната продължителност на употреба, следният текст трябва по скоро да се добави към него, отколкото да го замени.

Продължителността на лечението трябва да е възможно най-кратка, и ако не се постигне ефективно облекчаване на болката, пациентите/обгрижващите ги лица трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекар.

- Точка 4.4

Съществуващото предупреждение трябва да бъде изменено, както следва (съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен от следния параграф, както е подходящо):

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

При многократно приложение на опиоиди, като [име на продукта], може да се развият толеранс, физическа и психическа зависимост, както и разстройство, дължащо се на употреба на опиоиди (РДУО). 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 умишлената неправилна употреба на [име на продукта] може да доведат до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на РДУО се повишава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя и сестри) за разстройства, дължащи се на употреба на вещества (включително, разстройство, дължащо се на употреба 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. При поява на тези признаци пациентите трябва да се свържат с техния лекар.

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 психоактивни лекарства (като бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на РДУО 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, дозировката и продължителността на лечението с опиоиди (вж. точка 4.4).

Листовка

Съществуващият текст на съответното предупреждение трябва да бъде заменен от следния удебелен и подчертан текст, както е подходящо.

- 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 по-малка ефективност на лекарството (Вие свиквате с лекарството, което е известно като развитие на толеранс 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. Рискът от тези нежелани реакции може да се повиши при по-висока доза и по-продължителна употреба.

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 по лекарско предписание, или незаконни наркотици („пристрастяване“).**
- **сте пушач;**
- **някога сте имали проблеми с настроението (депресия, тревожност или личностно разстройство) или сте 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:

- **имате нужда да приемате лекарството по-дълго от препоръчаното от Вашия лекар време**
- **имате нужда от по-висока от препоръчаната доза**
- **може да Ви се струва, че трябва да продължите да приемате Вашето лекарство дори ако то 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 го приемате („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]

<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 може да очаквате при използването на [име на продукта], кога и колко дълго трябва да го приемате, кога да се свържете с лекаря и кога трябва да го спрете (вижте също „Ако сте спрели приема на [име на продукта]“).

Където има съществуващ текст, посочващ максималната продължителност на употреба, следният текст трябва по скоро да се добави към него, отколкото да го замени.

[Име на продукта] трябва да се използва възможно най-кратко време, необходимо за облекчаване на симптомите. Ако не се постигне ефективно облекчаване на болката, докато приемате лекарството, трябва да се посъветвате с лекар.

е. Случайна експозиция и съхранение на сигурно и безопасно място

Листовка

- Точка 5.

Къде трябва да съхранявате <име на продукта>

[...]

Трябва да се добави следната информация. Ако има съществуващ текст относно препоръките за

съхранение (напр. относно температурата или заключено място), добавете новия текст непосредствено над или под съществуващата информация, както е подходящо.

Съхранявайте това лекарство на сигурно и безопасно място, до което други хора не могат да имат достъп. То може да нанесе сериозна вреда или да стане причина за смърт на 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:	ноември, 2025, на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	28 декември 2025 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	26 февруари 2026 г.