

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kombinace léčivých látek (LL) buklicin / kodein / paracetamol, dále kombinace LL kyselina acetylsalicylová / kodein / paracetamol a kombinace LL kofein / kodein / paracetamol byly přijaty tyto vědecké závěry:

- a) Vzhledem k dostupným údajům o riziku poruchy spojené s užíváním opioidů z literatury a spontánních hlášení a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku a s přihlédnutím k existujícím upozorněním v informacích o přípravku u jiných přípravků obsahujících opioidy je opodstatněná aktualizace bodů 4.2, 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku, aby se posílila informace týkající se rizika závislosti na léčivém přípravku/zneužívání léčivého přípravku tak, že budou doplněny negativní důsledky poruchy spojené s užíváním opioidů a rizikové faktory, a aby se omezila délka léčby.
- b) Vzhledem k dostupným údajům o riziku hyperalgezie a s přihlédnutím k existujícím upozorněním v informacích o přípravku u jiných přípravků obsahujících opioidy je opodstatněná aktualizace bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku, aby se upozornilo na riziko hyperalgezie při užívání kodeinu.
- c) Vzhledem k dostupným údajům o riziku centrální spánkové apnoe a potenciálním skupinovém účinku opioidů je třeba do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) doplnit upozornění popisující riziko centrální spánkové apnoe při užívání kodeinu.
- d) Vzhledem k dostupným údajům z literatury o interakci mezi opioidy a gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) a s přihlédnutím ke stávajícím upozorněním v jiných informacích o přípravku u přípravků obsahujících opioidy je opodstatněná aktualizace bodu 4.5 souhrnu údajů o přípravku tak, aby odrážela interakce s gabapentinoidy.
- e) Vzhledem k dostupným nahlášeným případům z poregistračního období a údajům z odborné literatury týkajících se kodeinu se příčinná souvislost mezi fixními kombinacemi přípravků (viz úvod) a pankreatitidou/dysfunkcí Oddiho svěrače považuje přinejmenším za reálnou možnost, a proto má být odpovídajícím způsobem aktualizována část 4.8 souhrnu údajů o přípravku a doplněno upozornění i do bodu 4.4.
- f) Vzhledem k dostupným poregistračním hlášením o případech týkajících se rizik náhodné expozice (pediatrická intoxikace) by měl být příbalový leták odpovídajícím způsobem upraven tak, aby zdůrazňoval nutnost uchovávat přípravek na bezpečném a zabezpečeném místě.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících buklicin / kodein / paracetamol, kyselina acetylsalicylová / kodein / paracetamol a kofein / kodein / paracetamol mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kombinace buklicin / kodein / paracetamol, kyselina acetylsalicylová / kodein / paracetamol a kofein / kodein / paracetamol skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících buklicin / kodein / paracetamol, kyselina acetylsalicylová / kodein / paracetamol a kofein / kodein / paracetamol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

Porucha spojená s užíváním opioidů

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2

Způsob podání

...

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] má být s pacientem dohodnuta léčebná strategie, včetně délky léčby a jejích cílů, a plán ukončení léčby v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. Během léčby má být mezi lékařem a pacientem zajištěn častý kontakt za účelem posouzení nutnosti pokračování v léčbě, zvážení jejího ukončení a v případě potřeby upravení dávkování. Pokud pacient již léčbu kodeinem nepotřebuje, může být vhodné postupně snižovat dávku, aby se předešlo abstinenčním příznakům. V případě nedostatečné kontroly bolesti, je třeba zvážit možnost hyperalgezie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby

Ohledně délky léčby je třeba doplnit následující formulaci. Pokud existuje přísnější formulace specifikující maximální délku léčby, je třeba ji zachovat.

Délka léčby má být co nejkratší a pokud se nedosáhne účinné úlevy od bolesti, pacientům/pečovatelům je třeba doporučit, aby vyhledali lékařskou pomoc.

- Bod 4.4

Stávající upozornění má být upraveno následovně (stávající znění daného upozornění má být nahrazeno odpovídajícím způsobem následujícím odstavcem, s výjimkou případných dalších schválených upozornění týkajících se tohoto rizika, např. závažných klinických následků, která by měla být zachována):

Tolerance a porucha spojená s užíváním opioidů (zneužívání a závislost)

Po opakovaném podávání opioidů, jako je [název přípravku], se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha spojená s užíváním opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání [název přípravku] může vést k OUD. Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy mohou zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné použití přípravku [název přípravku] může vést k předávkování a/nebo úmrtí. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) poruch spojených s užíváním návykových látek (včetně poruchy spojené s užíváním alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. těžká deprese, úzkost a poruchy osobnosti).

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] a v jejím průběhu je nutné se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v průběhu léčby má být pacient také informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, je třeba pacientům doporučit, aby kontaktovali svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat známky snahy o získání léčivého přípravku (např.

předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje přezkoumání souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci se specialistou na léčbu závislosti.

- Bod 4.8

Pod tabulku nebo popis shrnující nežádoucí účinky má být přidán následující odstavec:

Závislost na léku

Opakované užívání přípravku [název přípravku] může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko vzniku závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

Příbalová informace

Stávající znění příslušného upozornění má být odpovídajícím způsobem nahrazeno následujícím textem zvýrazněným tučně a podtrženým.

- Bod 2

Upozornění a opatření

Tolerance a závislost

Tento léčivý přípravek obsahuje kodein, což je opioidní léčivo. Může způsobit závislost.

Opakované užívání opioidů může vést k tomu, že přípravek bude méně účinný (zvyknete si na něj, což se nazývá tolerance). Opakované užívání přípravku [název přípravku] může také vést k závislosti a zneužívání, následkem čehož může být život ohrožující předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvyšovat s vyšší dávkou a delší dobou užívání.

Závislost může vést k tomu, že již nedokážete kontrolovat množství léčivého přípravku, které potřebujete užívat nebo jak často jej potřebujete užívat.

Riziko vzniku závislosti se u jednotlivých osob liší. Riziko vzniku závislosti na [název přípravku] může být vyšší, pokud:

- Vy nebo kdokoli z Vaší rodiny jste někdy zneužíval alkohol, léčivé přípravky na lékařský předpis nebo nelegální drogy nebo byl na nich závislý („závislost“).

- jste kuřák.

- jste někdy měl(a) problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste byl(a) léčen(a) psychiatrem kvůli jiným duševním onemocněním.

Pokud si během užívání přípravku [název přípravku] všimnete kterékoli z následujících známek, může to být známkou toho, že jste se stal(a) závislým (závislou):

- potřebujete užívat tento léčivý přípravek déle, než Vám doporučil lékař.

- potřebujete užívat vyšší než doporučenou dávku.

- máte pocit, že musíte pokračovat v užívání léčivého přípravku, i když vám nepomáhá zmírnit bolest.

- užíváte léčivý přípravek z jiných důvodů, než pro které Vám byl předepsán, například „abyste se uklidnil(a)“ nebo „lépe spal(a)“.

– opakovaně jste se neúspěšně pokoušel(a) přestat tento léčivý přípravek užívat nebo mít pod kontrolou jeho užívání.

– když přestanete léčivý přípravek užívat, necítíte se dobře a po jeho opětovném užití se cítíte lépe („abstinenční příznaky, příznaky z vysazení“)

Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, poraďte se se svým lékařem, jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, včetně toho, kdy je vhodné léčbu ukončit a jak to udělat bezpečně (viz bod 3, „Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek [název přípravku]“).

- Bod 3

3. Jak se přípravek [název přípravku] užívá

<Vždy <užívejte> <používejte> tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře <nebo lékárníka>. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým <lékařem> <nebo> <lékárníkem>.>

<Doporučená dávka je...>

Před zahájením léčby a pravidelně během léčby s vámi lékař bude probírat, co můžete od užívání přípravku [název přípravku] očekávat, kdy a jak dlouho jej máte užívat, kdy se obrátit na svého lékaře a kdy musíte přípravek přestat užívat (viz také Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek [název přípravku]).

Ohledně délky léčby je třeba doplnit následující formulaci. Pokud již existuje přísnější formulace specifikující maximální délku léčby, je třeba ji zachovat.

Přípravek [název přípravku] má být užíván po co nejkratší dobu nezbytnou k úlevě od příznaků. Pokud se během užívání léku nedosáhne účinné úlevy od bolesti, poraďte se s lékařem.

Hyperalgezie

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Pokud podobné znění ještě není zavedeno, doporučují se následující aktualizace informací o přípravku:

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti i při zvýšené dávce kodeinu zvážit možnost hyperalgezie navozené opioidy. Může být indikováno snížení dávky nebo přezkoumání léčby.

Příbalový leták

- Bod 2

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud se u Vás během <užívání> <používání> <název přípravku> objeví kterýkoli z následujících příznaků.

- **Pocítujete bolest nebo zvýšenou citlivost na bolest (hyperalgezií), která nereaguje na vyšší dávku tohoto léku.**

Centrální spánková apnoe

Pokud podobné znění již není zavedeno, doporučují se následující změny v informacích o přípravku:

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů s CSA je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

Příbalový leták

- Bod 2

Upozornění a opatření

Poruchy dýchání související se spánkem

Přípravek [název přípravku] může způsobit poruchy dýchání související se spánkem, jako je spánková apnoe (přestávky v dýchání během spánku) a hypoxemie (nízká hladina kyslíku v krvi). Mezi příznaky mohou patřit přestávky v dýchání během spánku, noční probouzení z důvodu dušnosti, potíže s udržení spánku nebo nadměrná ospalost během dne. Pokud tyto příznaky zaznamenáte Vy nebo jiná osoba, kontaktujte svého lékaře. Lékař může zvážit snížení dávky.

Lékové interakce s gabapentinoidy

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Interakce má být přidána takto:

Pokud je v bodě 4.5 souhrnu údajů o přípravku již zahrnuto identické znění s tímto „Současné užívání přípravku <přípravek> s [...] může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí...“, lze ke stávající větě přidat nový navrhovaný text (tj. „gabapentinoidy (gabapentin a pregabalín)“). Pokud shodné znění uvedené v předchozí větě dosud není zahrnuto v bodě 4.5 souhrnu údajů o přípravku, lze novou navrhovanou větu přidat přímo za jakýkoli stávající text o interakci s jinými centrálně působícími léky, která by mohla vést k zesílení účinků na CNS.

Odkaz na bod 4.4 má být zahrnut pouze v případě, že interakce vedoucí k aditivnímu účinku na CNS a respirační depresi je popsána také v bodu 4.4. Pro bod 4.4 se nenavrhuje žádné nové znění.

Současné užívání přípravku <název přípravku> s gabapentinoidy (gabapentin a pregabalín) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí (viz bod 4.4).

Příbalový leták

- Bod 2

K doplnění do existujícího seznamu s odrážkami v bodě „Další léčivé přípravky a přípravek <název přípravku>“ (např. s podnadpisem „Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat“ (nebo s podobným podnadpisem) nebo „Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, pokud užíváte“ (nebo podobným podnadpisem)).

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

- gabapentin nebo pregabalin k léčbě epilepsie nebo bolesti způsobené problémy s nervy (neuropatická bolest)

Dysfunkce Oddiho svěrače a poruchy jater a žlučových cest

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba doplnit následující upozornění:

Stávající znění příslušného upozornění má být odpovídajícím způsobem nahrazeno následujícím textem zvýrazněným tučně a podtrženým.

Poruchy jater a žlučových cest

Kodein může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače a zvýšit tak riziko příznaků onemocnění žlučových cest a pankreatitidy. Proto je nutné přípravek <název přípravku> podávat s opatrností pacientům s pankreatitidou a onemocněním žlučových cest.

- Bod 4.8

Pokud jsou nežádoucí účinky „pankreatitida“ a „dysfunkce Oddiho svěrače“ již uvedeny v bodě 4.8 s jinou frekvencí, je třeba stávající frekvenci zachovat.

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů (SOC) Gastrointestinální poruchy s frekvencí „není známo“:

pankreatitida

nebo pokud je pankreatitida již uvedena u pacientů s anamnézou cholecystektomie:

pankreatitida včetně akutní pankreatitidy u pacientů s cholecystektomií v anamnéze

Následující nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů (SOC) Poruchy jater a žlučových cest s frekvencí „není známo“:

dysfunkce Oddiho svěrače

Příbalový leták

- Bod 2

Stávající znění příslušného upozornění má být odpovídajícím způsobem nahrazeno následujícím textem zvýrazněným tučně a podtrženým.

Upozornění a opatření

[...]

Pokud se zaznamenáte silnou bolest v horní části břicha, která může vystřelovat do zad, pocit na zvracení, zvracení nebo horečku, obraťte se na svého lékaře, protože se může jednat o příznaky spojené se zánětem slinivky břišní (pankreatitidou) a žlučových cest.

- Bod 4.

Další možné nežádoucí účinky:

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

Příznaky spojené se zánětem slinivky břišní (pankreatitida) a žlučových cest (porucha postihující chlopeň ve střevech známá jako dysfunkce Oddiho svěrače), např. silná bolest v horní části břicha, která může vystřelovat do zad, pocit na zvracení, zvracení nebo horečka.

Náhodná expozice a uchovávání na bezpečném a zajištěném místě

Příbalová informace

- Bod 5.

Jak přípravek <název produktu> uchovávat

[...]

Je třeba doplnit následující informace. Pokud je v textu již uvedeno doporučení pro uchovávání (např. ohledně teploty nebo uzamčeného prostoru), vložte nový text přímo nad nebo přímo pod stávající informaci, co je vhodnější.

Uchovávejte tento léčivý přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam nemá přístup jiné osoby. Může způsobit závažné poškození zdraví a vést k úmrtí u osob, kterým není určen.

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v březnu 2026
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	10. května 2026
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	09. července 2026