

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) pro fixní kombinaci kofein / kodein / paracetamol / propyfenazon a fixní kombinaci kyselina acetylsalicylová / kofein / kodein / paracetamol byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné údaje o **riziku poruchy spojené s užíváním opioidů (OUD)** z literatury a spontánních hlášení a s přihlédnutím ke stávajícím upozorněním v jiných informacích o přípravku u přípravků obsahujících opioidy je aktualizace bodů 4.2, 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku opodstatněná, aby bylo posíleno upozornění na riziko vzniku závislosti na léku / zneužívání léku, a to doplněním informací o negativních důsledcích poruchy spojené s užíváním opioidů a o rizikových faktorech zjištěných v souladu se zněními již zavedenými u jiných opioidů, a aby se omezila doba trvání léčby.

S ohledem na dostupné údaje z literatury o **centrální spánkové apnoe (CSA)** a na potenciální skupinový účinek opioidů je třeba upozornění v bodě 4.4 pozměnit tak, aby popisovalo riziko centrální spánkové apnoe spojené s užíváním kodeinu.

S ohledem na dostupné údaje z literatury o **hyperalgezi** se aktualizace bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku považuje za opodstatněnou, aby se upozornilo na riziko hyperalgie spojené s užíváním kodeinu.

S ohledem na dostupné údaje z literatury o interakci mezi opioidy a gabapentinoidy (gabapentinem a pregabalinem) 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, aby se zohlednily **interakce s gabapentinoidy**.

S ohledem na dostupná hlášení případů po uvedení přípravku na trh a údaje z literatury týkající se kodeinu se má za to, že existuje přinejmenším možná příčinná souvislost mezi fixními kombinacemi a **pankreatitidou / dysfunkcí Oddiho svěrače** a bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku je třeba odpovídajícím způsobem aktualizovat spolu s upozorněním v bodě 4.4.

S ohledem na dostupná hlášení případů po uvedení přípravku na trh a údaje z literatury týkající se kyseliny acetylsalicylové se má za to, že existuje přinejmenším možná příčinná souvislost mezi fixními kombinacemi s obsahem kyseliny acetylsalicylové a **Kounisovým syndromem** a bod 4.8 souhrnu údajů o přípravku je třeba odpovídajícím způsobem aktualizovat spolu s upozorněním v bodě 4.4.

S ohledem na dostupná hlášení případů po uvedení přípravku na trh týkající se rizika **náhodné expozice (pediatrická intoxikace)** je třeba příbalovou informaci odpovídajícím způsobem pozměnit tak, aby zdůrazňovala nutnost uchovávat přípravek na bezpečném a zajištěném místě.

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

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fixní kombinace kofein / kodein / paracetamol / propyfenazon a fixní kombinace kyselina acetylsalicylová / kofein / kodein / paracetamol skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících kofein / kodein / paracetamol / propyfenazon, kyselinu acetylsalicylovou / 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~~)

Poruchy spojené s užíváním opioidů

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2

Způsob podání

...

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] je třeba se s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby lékař mohl vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit ukončení léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud u pacienta již léčba kodeinem není nutná, může být vhodné dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinenčním příznakům. Není-li kontrola bolesti dostatečná, je třeba zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby

Je-li v textu již stanovena maximální délka používání přípravku, je třeba k tomuto ustanovení doplnit následující znění, nikoli toto ustanovení nahradit.

Přípravek [název přípravku] se nemá používat déle, než je nezbytné.

- Bod 4.4

Stávající upozornění je třeba doplnit takto (stávající znění příslušného upozornění je třeba odpovídajícím způsobem nahradit tímto odstavcem):

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

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek [název přípravku], se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha spojená s užíváním opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku [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 vývoje OUD je zvýšené u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (u rodičů nebo sourozenců) 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 během ní je nutné se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu jejího ukončení (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se mají obrátit na 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 léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je

třeba zvážit konzultaci se specialistou na léčbu závislostí.

- Bod 4.8

Pod tabulku nebo popis shrnující nežádoucí účinky je třeba doplnit tento odstavec:

Závislost na léku

Opakované užívání přípravku [název přípravku] může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko 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 dotčeného upozornění je třeba odpovídajícím způsobem nahradit následujícím textem zvýrazněným tučně a podtrženým.

- Bod 2

Upozornění a opatření

Tolerance a závislost

<u>Tento léčivý přípravek obsahuje kodein, což je opioidní léčivo. Může způsobit závislost.</u>
--

Opakované užívání opioidů může vést k tomu, že přípravek bude méně účinný (zvyknete si na něj, čemuž se říká tolerance). Opakované užívání přípravku [název přípravku] může vést také k závislosti a zneužívání, což může mít za následek život ohrožující předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvyšovat při vyšším dávce a delší době 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. Větší riziko vzniku závislosti na přípravku [název přípravku] můžete mít, pokud:

- **Vy nebo kdokoli ve Vaší rodině jste někdy zneužívali alkohol, léčivé přípravky na lékařský předpis nebo nelegální drogy nebo jste na nich byli závislí („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 při užívání přípravku [název přípravku] všimnete kterékoli z následujících známek, mohlo by se jednat o známku toho, že jste se stal(a) závislým (závislou):

- **tento léčivý přípravek potřebujete užívat 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> <nebo> <horečku>,**
- **užíváte léčivý přípravek z jiných důvodů, než pro které Vám byl předepsán, například „abyste se uklidnil(a)“ nebo „lépe spal(a)“.**

- **jste se opakovaně neúspěšně pokoušel(a) přestat tento léčivý přípravek užívat nebo mít pod kontrolou jeho užívání,**

- **se necítíte dobře, když léčivý přípravek přestanete užívat, přičemž po jeho opětovném užití se cítíte lépe („abstinenční příznaky, příznaky z vysazení“).**

Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, porad'te se se svým lékařem, jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, včetně toho, kdy je vhodné léčbu ukončit a jak to učinit 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), porad'te se se svým <lékařem> <nebo> <lékárníkem>.>

<Doporučená dávka přípravku je ...>

Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu s Vámi lékař bude probírat, co můžete očekávat od užívání přípravku [název přípravku], 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]“).

Je-li v textu již stanovena maximální délka používání přípravku, je třeba k tomuto ustanovení doplnit následující znění, nikoli toto ustanovení nahradit.

Přípravek [název přípravku] je třeba užívat po nejkratší dobu nutnou ke zmírnění příznaků.

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

Centrální spánková apnoe

Pokud již není podobné znění zavedeno, doporučují se následující změny v informacích o přípravku u fixních kombinací obsahujících kodein (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý).

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 centrální spánkové apnoe v závislosti na dávce. U pacientů s centrální spánkovou apnoí je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

Příbalová informace

- 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) související se spánkem. Příznaky mohou zahrnovat přestávky v dýchání během spánku, noční probouzení z důvodu dušnosti, potíže s udržení spánku nebo nadměrnou ospalost během dne. Pokud tyto příznaky zpozorujete Vy nebo jiná osoba, obraťte se na svého lékaře. Lékař může zvážit snížení dávky.

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

Hyperalgezie

Pokud již není podobné znění zavedeno, doporučují se následující změny v informacích o přípravku u fixních kombinací obsahujících kodein (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~).

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

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

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření

Poradte se svým lékařem <nebo> <lékárníkem> <nebo zdravotní sestrou>, pokud se u Vás během <užívání> <používání> přípravku [název přípravku] objeví kterýkoli z následujících příznaků:

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

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

Lékové interakce s gabapentinoidy

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Interakce má být přidána tímto způsobem. Pokud je v bodě 4.5 souhrnu údajů o přípravku již uvedeno znění shodné s tímto „Současné užívání přípravku <název přípravku> s [...] může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.“, může být nový navrhovaný text (tj. „gabapentinoidy (gabapentinem a pregabalinem)“) doplněn do stávající věty. Pokud shodné znění uvedené v předchozí větě v bodě 4.5 souhrnu údajů o přípravku dosud není uvedeno, může být nový navrhovaný text doplněn přímo za jakýkoli stávající text o interakci s jinými centrálně působícími léky, která by mohla vést k zesílení účinků na centrální nervový systém (např. přímo za větu „Při současném užívání přípravku <název přípravku>

a jiných centrálně působících léků, včetně alkoholu, je třeba vzít v úvahu možnost zesílení účinků na centrální nervový systém (viz bod 4.8).").

Současné užívání přípravku <název přípravku> s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém [...] a gabapentinoidy (gabapentinem a pregabalinem) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí (viz bod 4.4).

Příbalová informace

- Bod 2

Doplnit do stávajícího 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 obdobným podnadpisem) či „Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, pokud užíváte“ (nebo s obdobným 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 (neuropatické bolesti)

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

Pankreatitida a dysfunkce Oddiho svěrače

Souhrn údajů o přípravku

Stávající znění dotčeného upozornění je třeba odpovídajícím způsobem nahradit následujícím textem zvýrazněným tučně a podtrženým.

- Bod 4.4

Poruchy jater a žlučových cest

Kodein může způsobit dysfunkci a spazmus Oddiho svěrače a zvýšit tak riziko příznaků onemocnění žlučových cest a pankreatitidy. Přípravky obsahující kodein je proto třeba podávat s opatrností u pacientů s pankreatitidou a onemocněními 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.

Do třídy orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ je třeba doplnit následující nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“:

pankreatitida

nebo u fixních kombinací, u nichž je již pankreatitida uvedena:

„pankreatitida, včetně akutní **pankreatitidy** u pacientů, kteří podstoupili cholecystektomii“

Do třídy orgánových systémů „Poruchy jater a žlučových cest“ je třeba doplnit následující nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“:

dysfunkce Oddiho svěrače

Příbalová informace

- Bod 2

Stávající znění dotčeného upozornění je třeba odpovídajícím způsobem nahradit následujícím textem zvýrazněným tučně a podtrženým.

Upozornění a opatření

[...]

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

- Bod 4.

Další možné nežádoucí účinky:

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Příznaky spojené se zánětem slinivky břišní (pankreatitidou) 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.

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

Kounisův syndrom

Pokud již není podobné znění zavedeno, doporučují se následující změny v informacích o přípravku u fixních kombinací obsahujících kyselinu acetylsalicylovou (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý).

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

(...)

U pacientů léčených přípravky obsahujícími kyselinu acetylsalicylovou byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární příznaky vznikající sekundárně v důsledku alergické nebo hypersenzitivní reakce spojené se zúžením koronárních tepen, což může vést k infarktu myokardu.

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Srdeční poruchy“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek s frekvencí „není

známo“:

Kounisův syndrom

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření

Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

V souvislosti s kyselinou acetylsalicylovou byly hlášeny známky alergické reakce na tento lék, včetně dýchacích potíží, otoku obličeje a krku (angioedém) a bolesti na hrudi. Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, okamžitě přestaňte přípravek [název přípravku] užívat a okamžitě se obraťte na svého lékaře nebo lékařskou pohotovost.

- Bod 4

Možné nežádoucí účinky

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

Bolest na hrudi, která může být známkou potenciálně závažné alergické reakce zvané Kounisův syndrom.

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

Náhodná expozice a uchovávání na bezpečném a zajištěném místě

Příbalová informace

- Bod 5.

Kde přípravek <název přípravku> uchovávat

[...]

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

Uchovávejte tento léčivý přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam nemají 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 lednu 2026
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	15. března 2026
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	14. května 2026