

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kodeinu/ibuprofenu byly přijaty tyto vědecké závěry:

- Vzhledem k dostupným hlášením případů po uvedení přípravku na trh a údajům z literatury o **riziku závislosti na léku / zneužívání léku** a vzhledem ke stávajícím varováním v informacích o přípravku u jiných přípravků obsahujících opioidy, jako je tramadol, je odůvodněná aktualizace bodů 4.2, 4.4 a 4.8 SmPC tak, aby byla v označení zdůrazněna informace o riziku závislosti na léku / zneužívání léku tím, že budou přidány informace o negativních následcích poruchy v souvislosti s užíváním opioidů a o zjištěných rizikových faktorech. Tyto informace budou v souladu se zněním již použitým v SmPC u jiných opioidů a s doporučením stanovit léčebnou strategii před zahájením podávání kodeinu tak, aby byla minimalizována doba léčby.
- Vzhledem k dostupným údajům z literatury o **centrální spánkové apnoe (CSA)** a o možném účinku u celé skupiny opioidů má být upraveno upozornění v bodě 4.4 tak, že budou popsána rizika centrální spánkové apnoe po podání kodeinu.
- Vzhledem k dostupným údajům z literatury o **hyperalgezi** lze aktualizaci bodu 4.4 SmPC – doplnění upozornění týkající se rizika hyperalgie po podání kodeinu - považovat za opodstatněnou.
- Vzhledem k dostupným hlášením případů Kounisova syndromu po uvedení přípravku na trh a údajům z literatury o ibuprofenu je příčinná souvislost mezi léčivy obsahujícími kombinaci kodein/ibuprofen a **Kounisovým syndromem** považována za přinejmenším opodstatněně možnou. Bod 4.8 SmPC má být příslušným způsobem upraven spolu s varováním v bodě 4.4.
- Vzhledem k dostupným hlášením případů po uvedení přípravku na trh o rizicích **intoxikace u dětí** má být příbalová informace upravena tak, aby bylo zdůrazněna nutnost uchovávání přípravků obsahujících kombinaci kodein/ibuprofen na bezpečném a zabezpečeném místě.
- Vzhledem k dostupným údajům z literatury o interakci mezi opioidy a gabapentinoidy (gabapentinem a pregabalinem) a vzhledem ke stávajícím upozorněním v informacích o přípravku u jiných přípravků obsahujících opioidy je odůvodněná aktualizace bodu 4.5 SmPC tak, aby byly uvedeny **interakce s gabapentinoidy**.
- Vzhledem k dostupným údajům o **pankreatitidě / dysfunkci Oddiho svěrače** z literatury a ze spontánních hlášení včetně úzké časové souvislosti v některých případech a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku je příčinná souvislost mezi kodeinem a pankreatitidou / dysfunkcí Oddiho svěrače považována za přinejmenším opodstatněně možnou a informace o přípravku mají být příslušným 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 kodeinu/ibuprofenu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kodein/ibuprofen 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 ~~přeskrtnutý~~)>

## **Poruchy z užívání opioidů**

### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.2

*Následující text <v případě předpisu> se uplatňuje tam, kde může být dostupná kombinace fixních dávek bez předpisu.*

Způsob podání

...

### **Cíle a ukončení léčby**

**Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] musí být s pacientem dohodnuta léčebná strategie včetně trvání léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby v souladu s metodickými pokyny k léčbě bolesti. Během léčby <v případě předpisu> má být lékař s pacientem v častém kontaktu, aby mohl vyhodnotit potřebu pokračování v léčbě, zvážit ukončení léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud již pacient nepotřebuje léčbu kodeinem, může být prospěšné dávku snižovat postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li kontrola bolesti dostatečná, je nutno zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).**

### **Délka léčby**

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

- Bod 4.4

*Stávající varování má být upraveno následujícím způsobem (má se vzít v úvahu stávající znění příslušného varování):*

### **Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)**

**Po opakovaném podání opioidů, jako je [název přípravku], se mohou vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání 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 používání přípravku [název přípravku] může mít za následek předávkování a/nebo úmrtí.**

V souvislosti se zneužíváním a závislostí na kombinaci kodein/ibuprofen byly hlášeny závažné klinické následky včetně úmrtí, zejména při dlouhodobém užívání vyšších než doporučených dávek. Patří mezi ně hlášení gastrointestinálních perforací, gastrointestinálního krvácení, závažné anémie, selhání ledvin, renální tubulární acidózy a závažné hypokalemie související s ibuprofenovou složkou.

**Riziko vývoje OUD je zvýšené u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) poruch ze zneužívání návykové látky (včetně poruch způsobených požíváním alkoholu), u současných uživatelů tabáku a u pacientů s jinými duševními poruchami (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) v osobní anamnéze.**

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] a během léčby je nutné se s pacientem dohodnout na cílech léčby a na plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient také informován o rizicích a symptomech OUD a také o vážných následcích. Pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře, pokud se tyto symptomy objeví. Po vysazení léku se mohou vyskytnout abstinenční příznaky, jako jsou neklid a podrážděnost.

U pacientů bude nutné monitorovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje kontrolu současně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se symptomy OUD je třeba zvážit konzultaci u specialisty na závislosti.

- Bod 4.8

*Následující odstavec se má přidat pod tabulku nebo popis shrnující nežádoucí účinky:*

### Léková závislost

Opakované užívání přípravku [název přípravku] může vést i při terapeutických dávkách k lékové závislosti. Riziko lékové závislosti se může lišit podle individuálních rizikových faktorů pacienta, dávkování a délky léčby opioidy (viz bod 4.4).

### Příbalová informace

*Stávající znění příslušného varování má být uvedeno výrazně v rámečku a má se vzít v úvahu následující stávající text.*

- Bod 2

### Upozornění a opatření

#### Tolerance, závislost a návyk

Tento léčivý přípravek obsahuje kodein, což je opioid. Opakované užívání opioidů může mít za následek nižší účinnost přípravku (vytvoří se u Vás návyk nazývaný tolerance). Opakované užívání přípravku [název přípravku] může také vést k závislosti, zneužívání a návyku, což může mít za následek život ohrožující předávkování. Pokud užíváte přípravek <název přípravku> po dobu delší, než je doporučená doba, nebo v dávkách vyšších než doporučených, může se riziko těchto nežádoucích účinků zvýšit, a hrozí Vám také závažné poškození ~~To zahrnuje závažné poškození~~ žaludku/střev a ledvin a rovněž velmi nízké hladiny draslíku v krvi. To může vést k úmrtí (viz bod 4).

Závislost nebo návyk může způsobit, že přestanete mít kontrolu nad tím, kolik léčivého přípravku potřebujete užívat nebo jak často jej potřebujete užívat.

Riziko vzniku závislosti nebo návyku se u jednotlivých osob liší. Větší riziko vzniku závislosti nebo návyku na přípravek [název přípravku] můžete mít, pokud:

- jste Vy nebo někdo z Vaší rodiny někdy zneužíval(a) alkohol, léky na předpis nebo nezákonné drogy nebo na nich byl(a) závislý(á) („návyk“),

- jste kuřák (kuřačka),

- jste někdy měl(a) problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste byl(a) léčen(a) psychiatrem pro jiná duševní onemocnění.

**Pokud si během užívání přípravku [název přípravku] povšimnete některého z níže uvedených příznaků, může to být známkou toho, že jste se stal(a) závislým (závislou) nebo jste si vypěstoval(a) návyk:**

**- Potřebujete užívat tento přípravek déle, než Vám doporučil lékař.**

**- Potřebujete užívat větší než doporučenou dávku.**

**- Můžete mít pocit, že musíte v užívání tohoto přípravku pokračovat, i když Vám nepomáhá ulevit od bolesti.**

**- Užíváte tento přípravek z jiných důvodů, než pro které Vám byl předepsán, například „abyste zůstal(a) v klidu“ nebo „aby Vám pomohl spát“.**

**- Opakovaně jste se neúspěšně pokoušel(a) přestat tento přípravek užívat nebo mít jeho užívání pod kontrolou.**

**- Když přestanete tento přípravek užívat, necítíte se dobře, a jakmile jej znovu užijete, cítíte se lépe („abstinenční příznaky“).**

**Pokud si všimnete kterékoli z těchto příznaků, 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 [název přípravku]).**

- Bod 3

3. Jak se přípravek [název přípravku] užívá

*Následující text <Pokud Vám byl přípravek [název přípravku] předepsán,> se uplatňuje tam, kde může být dostupná kombinace fixních dávek bez předpisu.*

*<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...>*

**<Pokud Vám byl přípravek [název přípravku] předepsán,> Před zahájením léčby a pravidelně během léčby s Vámi bude lékař probírat, co můžete od užívání přípravku [název přípravku] očekávat, kdy a jak dlouho jej máte užívat, kdy se máte obrátit na svého lékaře a kdy budete muset léčbu ukončit (viz také Jestliže jste přestal(a) užívat [název přípravku]).**

### ***Centrální spánková apnoe***

Pokud není podobný text již zahrnut, doporučují se následující změny v informacích o přípravku u přípravků obsahujících kodein/ibuprofen (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý).

## Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

### Poruchy dýchání ve spánku

**Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání ve spánku jako je centrální spánková apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se objeví CSA, zvažte 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 jsou spánková apnoe (přestávky v dýchání během spánku) a hypoxemie související se spánkem (nízká hladina kyslíku v krvi). Příznaky mohou zahrnovat přestávky v dýchání během spánku, noční probouzení způsobené dušností, potíže s udržením spánku nebo nadměrnou ospalost během dne. Pokud Vy nebo někdo jiný zpozorujete tyto příznaky, informujte svého lékaře. Váš lékař může zvážit snížení dávky.**

### *Hyperalgie*

Pokud není podobný text již zahrnut, doporučují se následující změny v informacích o přípravku u přípravků obsahujících kodein/ibuprofen (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 po zvýšení dávky kodeinu zvážit možnost opioidy navozené hyperalgie. Může být indikováno snížení dávky nebo přehodnocení léčby.**

### Příbalová informace

- Bod 2

### Upozornění a opatření

*Při <užití> <použití> <přípravku> [název přípravku] se poradte se svým lékařem <nebo> <,> <lékárníkem> <nebo zdravotní sestrou>, pokud se u Vás vyskytne některý z níže uvedených příznaků:*

- **Jestliže pociťujete bolest nebo zvýšenou citlivost na bolest (hyperalgeii), která nereaguje na vyšší dávku tohoto přípravku.**

### *Kounisův syndrom*

Pokud není podobný text již zahrnut, doporučují se následující změny v informacích o přípravku u přípravků obsahujících kodein/ibuprofen (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý).

## Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

### Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

(...)

**U pacientů léčených přípravkem obsahujícím ibuprofen, jako je přípravek [název přípravku] byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci—spojené s konstrikcí koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.**

- Bod 4.8

Následující nežádoucí reakce má být přidána do třídy orgánových systémů Srdeční poruchy s frekvencí „není známo“:

### **Kounisův syndrom**

#### **Příbalová informace**

- Bod 2

#### Upozornění a opatření

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

**U ibuprofenu byly hlášeny příznaky alergické reakce na tento léčivý přípravek, včetně dýchacích potíží, otoku obličeje a krku (angioedém) a bolestí na hrudi. Pokud zaznamenáte některý z těchto příznaků, okamžitě přestaňte přípravek [název přípravku] užívat a neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo lékařskou pohotovost.**

- Bod 4

#### Možné nežádoucí účinky

*Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):*

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

#### *Náhodná expozice a uchovávání na bezpečném a zabezpečeném místě*

#### **Příbalová informace**

- Bod 5.

Kde máte přípravek <název přípravku> uchovávat

[...]

*Následující informace mají být přidány. Pokud již existuje text týkající se doporučení k uchovávání*

(např. týkající se teploty nebo uzamčeného prostoru), přidejte nový text přímo nad nebo přímo pod stávající informace, jak je vhodné.

**Tento léčivý přípravek uchovávejte na bezpečném a zajištěném místě, kde k němu nemají přístup jiné osoby. U osob, kterým není určen, může přípravek způsobit závažné poškození a vést k jejich úmrtí.**

#### *Léková interakce s gabapentinoidy*

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.5

*Je třeba přidat následující interakci: Pokud je totožný text již zahrnut do bodu 4.5 SmPC, jako je „Současné používání < přípravku > s [...] může mít za následek respirační depresi, hypotenzi, hlubokou sedaci, kóma nebo úmrtí.“, může být ke stávající větě přidán nový navržený text (tj. „gabapentinoidy (gabapentinem a pregabalinem)“). Pokud stejný text, jako je v předešlé větě, ještě není do bodu 4.5 SmPC zahrnut, může být nová navržená věta přidána přímo za kterýkoli stávající text týkající se interakce s jinými centrálně působícími léky, které by mohly mít za následek zesílení účinků na CNS (např. přímo za „Při současném použití < přípravku > a dalších centrálně působících léčivých přípravků, včetně alkoholu, je třeba vzít v úvahu potenciaci účinků na CNS (viz bod 4.8).“).*

**Současné užívání <přípravku> s jinými léky způsobujícími depresi centrálního nervového systému [...] a gabapentinoidy (gabapentinem a pregabalinem) může vést k respirační depresi, hypotenzii, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí (viz bod 4.4).**

#### **Příbalová informace**

- Bod 2

*Má se přidat do stávajícího odrážkového seznamu v bodě „Další léčivé přípravky a přípravek < název přípravku >“ (např. s podtitulkem „Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat“ (nebo podobný text), nebo „Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, jestliže užíváte“ (nebo podobný text).)*

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 nervového původu (neuropatické bolesti)**

*Poruchy jater a žlučových cest, pankreatitida a dysfunkce Oddiho svěrače*

#### **Souhrn údajů o přípravku**

*Stávající text týkající se příslušného varování má být nahrazen následujícím textem zvýrazněným tučně a podtrženým, jak je vhodné.*

- Bod 4.4

### **Poruchy jater a žlučových cest**

**Kodein může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače a tím zvýšit riziko vzniku symptomů žlučových cest a pankreatitidy. Proto musí být kombinace léčivých látek kodein/ibuprofen podávána s opatrností pacientům s pankreatitidou a onemocněním žlučových cest.**

- Bod 4.8

*Pokud jsou nežádoucí reakce na léky „pankreatitida“ a „dysfunkce Oddiho svěrače“ již zahrnuty v bodě 4.8 s jinou frekvencí, má být stávající frekvence ponechána.*

Následující nežádoucí reakce má být přidána do třídy orgánových systémů Gastrointestinální poruchy s frekvencí „není známo“:

### **pankreatitida**

Následující nežádoucí reakce má být přidána do třídy orgánových systémů Poruchy jater a žlučových cest s frekvencí „není známo“:

### **dysfunkce Oddiho svěrače**

### **Příbalová informace**

- Bod 2

*Stávající text týkající se příslušného varování má být nahrazen následujícím textem zvýrazněným tučně a podtrženým, jak je vhodné.*

Upozornění a opatření

[...]

**Pokud zaznamenáte silnou bolest v horní části břich, která může vyzařovat do zad, pocit na zvracení, zvracení nebo horečku, kontaktujte svého lékaře, protože se může jednat o příznaky související se zánětem slinivky břišní (pankreatitidou) a žlučových cest.**

- Bod 4.

Další možné nežádoucí účinky:

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

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

**Příloha III**  
**Harmonogram pro implementaci závěrů**

### Harmonogram pro implementaci závěrů

|                                                                                           |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Schválení závěrů skupinou CMDh:                                                           | na zasedání skupiny CMDh v červenci 2024 |
| Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:                     | 8. září 2024                             |
| Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci): | 7. listopadu 2024                        |