

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee (*PRAC*) hindamisaruannet buklsiini/ kodeiini/ paratsetamooli, atsetüülsalitsüülhappe/ kodeiini/ paratsetamooli, kofeiini/ kodeiini/ paratsetamooli perioodiliste ohutusaruannete (*SPUR*) kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

- a) Pidades silmas kirjandusest ja spontaansetest teadetest pärinevaid andmeid opioidide tarvitamise häire riski kohta ning usutavat toimemehhanismi ja teiste opioidide sisaldavate toodete ravimiinfos sisalduvaid hoiatusi, on õigustatud ravimi omaduste kokkuvõtte punktide 4.2, 4.4 ja 4.8 ajakohastamine, et tugevdada märgistust ravimsõltuvuse/narkootiliste ainete kuritarvitamise riski kohta, lisades opioidide tarvitamise häire negatiivsed tagajärjed ja riskifaktorid, ning et piirata ravi kestust.
- b) Võttes arvesse hüperalgeesia riski kohta kättesaadavaid andmeid ja teiste opioidide sisaldavate toodete ravimiinfodes sisalduvaid hoiatusi, peetakse õigustatuks ravimi omaduste kokkuvõtte punkti 4.4 ajakohastamist, et hoiatada kodeiiniga kaasneva hüperalgeesia riski eest.
- c) Võttes arvesse tsentraalse uneapnoe riski ja opioidide võimaliku klassiefekti kohta kättesaadavaid andmeid, tuleks ravimi omaduste kokkuvõtte punkti 4.4 muuta, et kirjeldada kodeiiniga kaasneva tsentraalse uneapnoe riski.
- d) Võttes arvesse olemasolevaid kirjandusandmeid opioidide ja gabapentinoide (gabapentiin ja pregabaliin) koostoime kohta ning võttes arvesse olemasolevaid hoiatusi opioidide sisaldavate teiste toodete ravimiinfodes, on õigustatud ravimi omaduste kokkuvõtte punkti 4.5 ajakohastamine, et kajastada koostoimeid gabapentinoidega.
- e) Võttes arvesse olemasolevaid turustamisjärgseid teatiste aruandeid ja kirjandusandmeid kodeiini kohta, peetakse fikseeritud annusega kombinatsioonide ja pankreatiidi/Oddi sulgurlihase düsfunktsiooni vahelist põhjuslikku seost vähemalt mõistlikuks võimaluseks ning ravimi omaduste kokkuvõtte punkti 4.8 tuleks vastavalt ajakohastada koos hoiatusega punktis 4.4.
- f) Võttes arvesse olemasolevaid turustamisjärgseid teatiste aruandeid juhusliku kokkupuute (laste mürgistuse) riskide kohta, tuleks pakendi infolehte vastavalt muuta, et rõhutada vajadust hoida toodet ohutus ja kindlas kohas.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee (*PRAC*) järeldas, et ravimpreparaatide, mis sisaldavad buklsiini/kodeiini/paratsetamooli, kofeiini/kodeiini/paratsetamooli, ravimiinfosid tuleb vastavalt kohandada.

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee (*PRAC*) soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm (*CMDh*) komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

buklsiini/ kodeiini/ paratsetamooli, atsetüülsalitsüülhappe/ kodeiini/ paratsetamooli, kofeiini/ kodeiini/ paratsetamooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm (*CMDh*) arvamusele, et buklsiini/ kodeiini/ paratsetamooli, atsetüülsalitsüülhappe/ kodeiini/ paratsetamooli, kofeiini/ kodeiini/ paratsetamooli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiinfodes tehakse väljapakutud muudatused.

Koordineerimisrühm soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiloa saanud ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Opioidide tarvitamise häire

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jaotis 4.2

Manustamisviis

...

Ravi eesmärgid ja katkestamine

Enne ravi alustamist [toote nimetus]-ga tuleb patsiendiga kokku leppida ravistrateegia, mis hõlmab ravi kestust ja ravi eesmäärke ning ravi lõpetamise plaani, vastavalt valuravi juhistele. Ravi ajal peaksid arst ja patsient olema tihedalt ühenduses, et hinnata ravi jätkamise vajadust, kaaluda ravi katkestamist ja vajadusel annuseid kohandada. Kui patsient ei vaja enam kodeiinravi, võib olla soovitatav annust järk-järgult vähendada, et vältida võõrutusnähte. Piisava valuvaigistava toime puudumisel tuleb arvestada hüperalgeesia, tolerantsuse ja põhihaiguse progresseerumise võimalusega (vt lõik 4.4).

Ravi kestus

Ravi kestuse kohta tuleks lisada järgmine sõnastus. Kui ravi maksimaalse kestuse kohta on olemas rangem sõnastus, tuleks see säilitada.

Ravi kestus peaks olema võimalikult lühike ja kui efektiivset valuvaigistavat toimet ei saavutata, tuleks patsientidele/ hooldajatele soovitada pöörduda arsti poole.

- Jaotis 4.4

Olemasolevat hoiatust tuleks muuta järgmiselt (asjaomase hoiatuse olemasolev sõnastus tuleks asendada järgmise lõiguga, välja arvatud kõik täiendavad heakskiidetud hoiatused selle riski kohta, nt tõsised kliinilised tagajärjed, mis tuleks säilitada):

Tolerantsus ja opioidide tarvitamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

Opioidide, näiteks [toote nimetus] korduval manustamisel võivad tekkida tolerantsus, füüsiline ja psühholoogiline sõltuvus ning opioidide tarvitamise häire (OUD). [Toote nimetus] korduv kasutamine võib põhjustada OUD-d. Suurem annus ja pikem opioidravi kestus võivad suurendada OUD tekkeriski. [Toote nimetus] kuritarvitamine või tahtlik väärkasutamine võib põhjustada üledoosi ja/või surma. OUD tekkerisk on suurem patsientidel, kellel on isiklikult või perekondlikult (vanematel või õdedel-vendadel) esinenud ainete tarvitamise häireid (sh alkoholi tarvitamise häire), praegustel tubaka tarvitajatel või patsientidel, kellel on isiklikult esinenud muid vaimse tervise häireid (nt raske depressioon, ärevushäired ja isiksusehäired).

Enne ravi alustamist [toote nimetus]-ga ja ravi ajal tuleb patsiendiga kokku leppida ravi eesmärgid ja ravi lõpetamise plaan (vt lõik 4.2). Enne ravi ja ravi ajal tuleb patsienti teavitada ka OUD riskidest ja nähtudest. Nende nähtude ilmnemisel tuleb patsientidele soovitada pöörduda arsti poole.

Patsiente tuleb jälgida sõltuvust tekitavate ainete otsimise käitumise nähtude suhtes (nt liiga varajased korduvretsepti taotlused). See hõlmab samaaegselt kasutatavate opioidide ja psühhoaktiivsete ravimite (nagu bensodiasepiinid) ülevaatamist. OUD nähtude ja sümptomitega patsientide puhul tuleks kaaluda sõltuvusspetsialisti konsultatsiooni.

- Jaotis 4.8

Kõrvaltoimeid kokkuvõtva tabeli või kirjelduse alla tuleks lisada järgmine lõik:

Ravimisõltuvus

[Toote nimetus] korduv kasutamine võib põhjustada ravimisõltuvust isegi raviannuste korral. Ravimisõltuvuse risk võib varieeruda sõltuvalt patsiendi individuaalsetest riskifaktoritest, annusest ja opioidravi kestusest (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

Asjaomase hoiatuse olemasolev sõnastus tuleks asendada järgmise paksum kirjas esile tõstetud ja vastavalt vajadusele allajoonitud tekstiga.

- 2. jagu

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Tolerantsus ja sõltuvus

See ravim sisaldab kodeiini, mis on opioid. See võib põhjustada sõltuvust.

Opioidide korduv kasutamine võib vähendada ravimi efektiivsust (te harjute sellega, seda nimetatakse tolerantsuseks). [Toote nimetus] korduv kasutamine võib põhjustada ka kuritarvitamist ja sõltuvust, mis võib lõppeda eluohtliku üledoosiga. Nende kõrvaltoimete risk võib suureneda suurema annuse ja pikema kasutamise korral.

Sõltuvus või narkomaania võib tekitada tunde, et te ei kontrolli enam, kui palju või kui sageli te ravimit peate võtma.

Sõltuvuse tekkimise risk on inimeseti erinev. Teil võib olla suurem risk [toote nimetus]-st sõltuvusse sattumiseks, kui:

- Teie või keegi teie perekonnast on kunagi kuritarvitanud alkoholi, retseptiravimeid või illegaalseid narkootilisi aineid või on olnud neist sõltuvuses („narkomaania“).

- Te suitsetate.

- Teil on kunagi olnud meeleoluhäireid (depressioon, ärevus või isiksusehäire) või olete saanud psühhiaatrilist ravi muude vaimse tervise häirete tõttu.

Kui märkate [toote nimetus] võtmise ajal mõnda järgmistest sümptomitest, võib see viidata sõltuvusele või sõltuvuse tekkimisele:

– Te peate ravimit võtma kauem, kui arst on soovitanud.

– Te peate võtma rohkem kui soovitatav annus.

– Teil võib tekkida tahtmine jätkata ravimi võtmist isegi siis, kui see ei aita valu leevendada.

– Te kasutate ravimit muul kui ettekirjutatud eesmärgil, näiteks „rahulikuks jäämiseks“ või „une parandamiseks“.

– Te olete korduvalt ebaõnnestunud proovides ravimi tarvitamisest loobuda või seda kontrolli all hoida.

– Kui te lõpetate ravimi võtmise, tunnete end halvasti ja kui ravimit uuesti võtate, tunnete end paremini („võõrutusnähud“).

Kui märkate mõnda neist sümptomitest, pidage nõu oma arstiga teile parima ravimeetodi osas, sealhulgas arutage seda, millal on asjakohane ravi lõpetada ja kuidas seda ohutult teha (vt lõik

3, Kui te lõpetate [toote nimetus] võtmise).

- 3. jagu

3. Kuidas [toote nimetus] võtta

<Võtke> <kasutage> seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst <või apteeker> on teile selgitanud. Kui te pole milleski kindel, pidage nõu oma <arsti> <või> <apteekriga>.>

<Soovituslik annus on...>

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal arutab arst teiega, mida võite [toote nimi] kasutamisel oodata, millal ja kui kaua peate seda võtma, millal pöörduda arsti poole ja millal peate ravi lõpetama (vt ka „Kui te lõpetate [toote nimi] võtmise“).

Ravi kestuse kohta tuleks lisada järgmine sõnastus. Kui ravi maksimaalse kestuse osas on olemas rangem sõnastus, tuleks see säilitada.

[Toote nimetus] tuleks kasutada sümptomite leevendamiseks vajaliku lühima võimaliku aja jooksul. Kui ravimi võtmise ajal ei saavutata efektiivset valuvaigistavat toimet, peaksite pöörduma arsti poole.

Hüperalgeesia

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jaotis 4.4

Kui sarnast sõnastust pole veel rakendatud, on soovitatav tooteinfot järgmiselt ajakohastada:

Nagu teiste opioidide puhul, tuleb kodeiini annuse suurendamise järgselt ebapiisava valuvaigistava toime korral kaaluda opioidide poolt põhjustatud hüperalgeesia võimalust. Näidustatud võib olla annuse vähendamine või ravi läbivaatamine.

Pakendi infoleht

- 2. jagu

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või apteekriga, kui teil tekib <ravimi nimetus> <võtmise> <kasutamise> ajal mõni järgmistest sümptomitest

- **Teil esineb valu või suurenenud valutundlikkust (hüperalgeesia), mis ei allu ravimi suuremale annusele.**

Keskne uneapnoe

Kui sarnast sõnastust pole veel rakendatud, on soovitatav tooteinfos teha järgmised muudatused:

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jaotis 4.4

Unega seotud hingamishäired

Opioidid võivad põhjustada unega seotud hingamishäireid, sh keskset uneapnoed (CSA) ja unega seotud hüpokseemiat. Opioidide tarvitamine suurendab CSA riski annusest sõltuvalt. CSA-ga patsientidel tuleks kaaluda opioidide koguanuse vähendamist.

Pakendi infoleht

- 2. jagu

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Unega seotud hingamishäired

[Toote nimetus] võib põhjustada unega seotud hingamishäireid, näiteks uneapnoed (hingamispausid une ajal) ja unega seotud hüpokseemiat (madal hapnikutase veres). Sümptomiteks võivad olla hingamispausid une ajal, öised ärkamised õhupuuduse tõttu, raskused une säilitamisega või liigne unisus päevasel ajal. Kui te märkate või keegi teine märkab neid sümptomid, võtke ühendust oma arstiga. Arst võib kaaluda annuse vähendamist.

Ravimite koostoime gabapentinoidega

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jaotis 4.5

Koostoime tuleks lisada järgmiselt:

Kui ravimi omaduste kokkuvõtte punktis 4.5 on juba identne sõnastus „<toode> samaaegne kasutamine [...] võib põhjustada hingamisdepressiooni, hüpotensiooni, sügavat sedatsiooni, koomat või surma...“, võib olemasolevale lausele lisada uue kavandatud teksti (st „ gabapentinoideid (gabapentiin ja pregabaliin)“). Kui seda sõnastust ravimi omaduste kokkuvõtte punktis 4.5 veel ei ole, võib uue kavandatud lause lisada otse pärast mis tahes olemasolevat sõnastust koostoime kohta teiste tsentraalselt toimivate ravimitega, mis võivad tugevdada kesknärvisüsteemi toimeid.

Viide lõigule 4.4 tuleks lisada ainult juhul, kui lõigus 4.4 on kirjeldatud ka koostoimet, mille tulemuseks on aditiivne kesknärvisüsteemi toime ja hingamisdepressioon. Lõiku 4.4 uut sõnastust ei pakuta.

<Toote nimetus> samaaegne kasutamine koos gabapentinoideid (gabapentiin ja pregabaliin) võib põhjustada hingamisdepressiooni, hüpotensiooni, sügavat sedatsiooni, koomat või surma (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

- 2. jagu

Lisatakse olemasolevasse täpploendisse jaotises „Muud ravimid ja <ravimi nimetus>” (nt alapealkirjaga „Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta muid ravimeid” (või sarnast) või „Kõrvaltoimete risk suureneb, kui te võtate” (või sarnast).)

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- gabapentiin või pregabaliin epilepsia või närviprobleemidest tingitud valu (neuropaatiline valu) raviks

Oddi sulgurlihase düsfunktsioon ja maksa ja sapiteede häired

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jaotis 4.4

Lisada tuleks järgmine hoiatus:

Asjaomase hoiatuse olemasolev sõnastus tuleks asendada järgmise paksus kirjas esile tõstetud ja vastavalt vajadusele allajoonitud tekstiga.

Maksa ja sapiteede häired

Kodeiin võib põhjustada Oddi sulgurlihase düsfunktsiooni ja spasmi, suurendades sapiteede sümptomite ja pankreatiidi risk. Seetõttu tuleb <ravimi nimetus> manustada pankreatiidi ja sapiteede haigustega patsientidele ettevaatusega.

- Jaotis 4.8

Kui kõrvaltoimed „pankreatiit” ja „Oddi sulgurlihase düsfunktsioon” on juba lisatud lõiku 4.8 teise esinemissagedusega, tuleb säilitada olemasolev sagedus.

Organsüsteemi klassi „Seedetrakti häired“ alla tuleb lisada järgmine kõrvaltoime esinemissagedusega „teadmata“:

pankreatiit

või kui pankreatiit on juba loetletud patsientidel, kellel on anamneesis koletsüstektoomia:

pankreatiit, sh äge pankreatiit patsientidel, kellel on anamneesis koletsüstektoomia

Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi klassi (SOC) „Maksa ja sapiteede häired“ alla esinemissagedusega „teadmata“:

Oddi sulgurlihase düsfunktsioon

Pakendi infoleht

- 2. jagu

Asjaomase hoiatuse olemasolev sõnastus tuleks asendada järgmise paksus kirjas esile tõstetud ja vastavalt vajadusele allajoonitud tekstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

[...]

Pöörduge oma arsti poole, kui teil tekib tugev ülakõhuvalu, mis võib kiirguda selga, iiveldus, oksendamine või palavik, kuna need võivad olla seotud kõhunäärme põletikuga (pankreatiit) ja sapiteede süsteemiga.

- 4. jagu.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Teadmata (sagedust ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata)

Kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) ja sapiteede (sooles asuva klapi probleem, mida nimetatakse Oddi sulgurlihase düsfunktsiooniks) põletikuga seotud sümptomid, nt tugev ülakõhuvalu, mis võib kiirguda selga, iiveldus, oksendamine või palavik.

Juhuslik kokkupuude ja hoidmine ohutus ja kindlas kohas

Pakendi infoleht

- 5. jagu.

Kuidas <toote nimi> säilitada

[...]

Lisada tuleks järgmine teave. Kui säilitussoovituste kohta on olemas tekst (nt temperatuuri või lukustatud ruumi kohta), lisage uus tekst vastavalt vajadusele otse olemasoleva teabe kohale või alla.

Hoidke seda ravimit ohutus, kindlas ja teistele inimestele kättesaamatus kohas. See võib inimestele, kellele see ravim ei ole mõeldud, põhjustada tõsist kahju ja lõppeda surmaga.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	CMDh koosolek 2026. aasta märtsis
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	10.05.2026
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	09.07.2026