

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kofeiini/kodeiini/paratsetamooli/propüfenasooni, atsetüülsalitsüülhappe/kofeiini/kodeiini/paratsetamooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades kirjandusest ja spontaansetest teadetest pärit kättesaadavaid andmeid **opioide tarvitamise häire riski** kohta ning arvestades muid opioide sisaldavate ravimite ravimiteabes olevaid hoiatusi, on vaja ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.2, 4.4 ja 4.8, et tugevdada uimastisõltuvuse ja ravimite kuritarvitamise riski märgistust, lisades opioide tarvitamise häire juba tuvastatud negatiivsed tagajärjed ja riskitegurid, mis on kooskõlas muude opioide kohta juba rakendatud sõnastusega, ning piirata ravi kestust.

Võttes arvesse kättesaadavaid kirjandusandmeid **tsentraalse uneapnoe** ja opioide võimaliku klassiefekti kohta, tuleb lõigus 4.4 muuta hoiatust, et kirjeldada tsentraalse uneapnoe riski kodeiini kasutamisel.

Arvestades kättesaadavaid kirjandusandmeid **hüperalgeesia** kohta, peetakse ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.4 ajakohastamist põhjendatuks, et hoiatada kodeiiniga seotud hüperalgeesia riski eest.

Arvestades kättesaadavaid kirjandusandmeid opioide ja gabapentinoidide (gabapentiin ja pregabaliin) koostoime kohta ning olemasolevaid hoiatusi muude opioide sisaldavate ravimite ravimiteabes, on põhjendatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.5 ajakohastamine, et kajastada **koostoimeid gabapentinoididega**.

Võttes arvesse kättesaadavaid turustamisjärgseid juhtumiaruandeid ja kirjandusandmeid kodeiini kohta, peetakse vähemalt mõistlikuks võimaluseks fikseeritud annusega kombinatsioonide ja **pankreatiidi / Oddi sulgurlihase väärталitluse** põhjuslikku seost ning ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 tuleb vastavalt ajakohastada koos hoiatusega lõigus 4.4.

Võttes arvesse kättesaadavaid turustamisjärgseid juhtumiaruandeid ja kirjandusandmeid atsetüülsalitsüülhappe kohta, peetakse vähemalt mõistlikuks võimaluseks atsetüülsalitsüülhapet sisaldavate fikseeritud annusega kombinatsioonide ja **Kounise sündroomi** põhjuslikku seost ning ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 tuleb vastavalt ajakohastada koos hoiatusega lõigus 4.4.

Arvestades olemasolevaid turustamisjärgseid juhtumiuuringuid **juhusliku kokkupuute (laste mürgistuse)** riski kohta, tuleb pakendi infolehte vastavalt muuta, et rõhutada vajadust hoida ravimit ohutus ja turvalises kohas.

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Kofeiini/kodeiini/paratsetamooli/propüfenasooni, atsetüülsalitsüülhappe/kofeiini/kodeiini/paratsetamooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et kofeiini/kodeiini/paratsetamooli/propüfenasooni, atsetüülsalitsüülhapet/kofeiini/kodeiini/paratsetamooli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe

jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

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

Opioidide tarvitamise häired

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.2

Manustamisviis

...

Ravi eesmärgid ja katkestamine

Enne ravimiga [ravimi nimetus] ravi alustamist tuleb patsiendiga kokku leppida ravistrateegia, sealhulgas ravi kestus ja eesmärgid, ning ravi lõpetamise kava vastavalt valuravi suunistele. Ravi ajal peavad arst ja patsient omavahel sageli suhtlema, et hinnata ravi jätkamise vajadust, kaalutleda ravi katkestamist ja kohandada annuseid, kui vaja. Kui patsient ei vaja enam ravi kodeiiniga, võib olla soovitatav annust järk-järgult vähendada, et ennetada võõrutussümptomeid. Piisava valuvaigistava toime puudumisel tuleb arvestada hüperalgeesia, taluvuse ja põhihaiguse progresseerumise võimalust (vt lõik 4.4).

Ravi kestus

Kui on olemas tekst, milles on täpsustatud maksimaalne kasutusaeg, tuleks sellele lisada järgmine sõnastus, mitte seda asendada.

Ravimit [ravimi nimetus] ei tohi kasutada kauem, kui vaja.

- Lõik 4.4

Olemasolevat hoiatust tuleks muuta järgmiselt (asjaomase hoiatuse olemasolev sõnastus tuleks vajaduse korral asendada järgmise lõiguga):

Taluvus ja opioidide tarvitamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

Opioidide, näiteks [ravimi nimetus] korduval manustamisel võivad tekkida taluvus, füüsiline ja psühholoogiline sõltuvus ning opioidide tarvitamise häire. Ravimi [ravimi nimetus] korduval kasutamisel võib tekkida opioidide tarvitamise häire. Suurem annus ja pikem opioidravi võivad suurendada opioidide tarvitamise häire tekke riski. Ravimi [ravimi nimetus] kuritarvitamine või tahtlik väärkasutamine võib põhjustada üleannustamist ja/või surma. Opioidide tarvitamise häire tekke risk on suurem patsientidel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis (vanemad või õed-vennad) esinenud ainete tarvitamise häireid (sh alkoholi tarvitamise häiret), kes kasutavad tubakat või kellel on isiklikus anamneesis muid vaimse tervise häireid (nt raske depressioon, ärevus- või isiksushäired).

Enne [ravimi nimetus]-ravi alustamist ja ravi ajal tuleb patsiendiga kokku leppida ravieesmärgid ja ravi katkestamise kava (vt lõik 4.2). Enne ravi ja ravi ajal tuleb patsienti teavitada ka opioidide tarvitamise häire tekke riskist ja nähtudest. Patsiendile tuleb soovitada pöörduda nende nähtude ilmnemisel arsti poole.

Patsiendid vajavad jälgimist ravimi hankevõimalusi otsiva käitumise nähtude suhtes (nt uue ravimikoguse küsimine liiga vara). Sellega seoses tuleb läbi vaadata ka samaaegselt kasutatavad opioidid ja psühhoaktiivsed ravimid (nt bensodiasepiinid). Opioidide tarvitamise

häire nähtude ja sümptomitega patsientidel tuleb kaalutleda konsulteerimist sõltuvushäire spetsialistiga.

- Lõik 4.8

Kõrvaltoimeid kokkuvõtva tabeli või kirjelduse alla tuleb lisada järgmine lõik:

Ravimisõltuvus

Ravimi [ravimi nimetus] korduv kasutamine võib põhjustada ravimisõltuvust isegi raviannustes. Ravimisõltuvuse risk võib oleneda patsiendi individuaalsetest riskiteguritest, annustest ja opioidravi kestusest (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

Asjaomase hoiatuse sõnastus tuleb asendada järgmise tekstiga, mis on esile toodud paksus kirjas ja alla kriipsutatud, nagu asjakohane.

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Taluvus, sõltuvus ja sõltuvushäire

<u>See ravim sisaldab kodeiini, mis on opioid. See võib põhjustada sõltuvust ja/või sõltuvushäiret.</u>
--

Opioidide korduv kasutamine võib vähendada ravimi efektiivsust (tekib taluvus: organism harjub ravimiga). Ravimi [ravimi nimetus] korduv kasutamine võib tekitada ka sõltuvust, ravimi kuritarvitamist ja sõltuvushäiret, mis võib põhjustada eluohtlikku üleannustamist. Suuremad annused ja pikem kasutamine võivad suurendada nende kõrvaltoimete riski.

Sõltuvus või sõltuvushäire võib tekitada tunde, et teil ei ole enam kontrolli selle üle, kui palju ravimit on vaja või kui sageli tuleb seda võtta.

Sõltuvuse või sõltuvushäire tekke risk on eri inimestel erinev. Teil võib olla ravimist [ravimi nimetus] sõltuvuse või sõltuvushäire tekkeks suurem risk, kui:

- **teie või teie lähisugulane on kuritarvitanud alkoholi, retseptiravimeid või ebaseaduslikke uimasteid või olnud nendest sõltuvuses;**

- **te suitsetate;**

- **teil on esinenud meeleoluhäireid (depressioon, ärevus- või isiksusehäire) või psühhiaater on teil ravinud muid vaimuhaigusi.**

Kui märkate ravimi [ravimi nimetus] võtmise ajal mõnda järgmistest sümptomitest, võib see olla märk sellest, et olete ravimist sõltuv või teil on sõltuvushäire:

- **Peate võtma ravimit kauem, kui arst on teile soovitanud.**

- **Peate võtma soovitatavast annusest rohkem ravimit.**

- **Võite tunda, et teil on vaja ravimi kasutamist jätkata, isegi kui see ei leevenda <valu> <või> <köha>.**

- **Kasutate ravimit muudel kui arsti määratud põhjustel, näiteks rahunemiseks või uinumiseks.**

- **Olete korduvalt, kuid edutult proovinud ravimi kasutamist lõpetada või seda ohjata.**

- **Kui lõpetate ravimi võtmise, tunnete end halvasti. Pärast ravimi uuesti võtmist tunnete end paremini (võõrutusnähud).**

Kui märkate mõnda neist nähtudest, rääkige oma arstiga, et arutada enda jaoks parimat raviviisi, sealhulgas millal on asjakohane ravi lõpetada ja kuidas ravi ohutult lõpetada (vt lõik 3, „Kui te lõpetate [ravimi nimetus] võtmise“).

- Lõik 3

3. Kuidas ravimit [ravimi nimetus] võtta

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

<Soovitav annus on ...>

Arst arutab teiega enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, mida võite eeldada ravimi [ravimi nimetus] kasutamisest, millal ja kui kaua peate seda kasutama, millal võtta ühendust oma arstiga ja millal peate ravi lõpetama (vt ka „Kui lõpetate [ravimi nimetus] võtmise“).

Kui on olemas tekst, milles on täpsustatud maksimaalne kasutusaeg, tuleks sellele lisada järgmine sõnastus, mitte seda asendada.

Ravimit [ravimi nimetus] tuleb kasutada lühima aja jooksul, mida on vaja sümptomite leevendamiseks.

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

Tsentraalne uneapnoe

Kui sarnast sõnastust veel ei kasutata, soovitatakse kodeiini sisaldavate ravimite ravimiteabes teha järgmised muudatused (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud).

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Unega seotud hingamishäired

Opioidid võivad põhjustada unega seotud hingamishäireid, näiteks tsentraalset uneapnoed ja unega seotud hüpokseemiat. Opioidide kasutamine suurendab tsentraalse uneapnoe riski annusest sõltuvalt. Kui patsientidel esineb tsentraalset uneapnoed, kaalutlege opioidide koguannuse vähendamist.

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Unega seotud hingamishäired

[Ravimi nimetus] võib põhjustada unega seotud hingamishäireid, näiteks uneapnoed (uneaeagsed hingamiskatkestused) ja unega seotud hüpokseemiat (vere väike hapnikusisaldus). Sümptomid võivad olla näiteks uneaeagsed hingamiskatkestused, öine ärkamine raskendatud hingamise tõttu, magamisraskused või liiguimasus päeval. Kui täheldate endal või keegi teine

täheldab teil neid sümptomeid, võtke ühendust oma arstiga. Arst võib kaalutleda annuse vähendamist.

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

Hüperalgeesia

Kui sarnast sõnastust veel ei kasutata, soovitatakse kodeiini sisaldavate ravimite ravimiteabes teha järgmised muudatused (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud).

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Nagu teistegi opioidide puhul, tuleks juhul, kui kodeiini suurema annuse tõttu ei ole valu piisavalt ohjatud, kaaluda opioidide põhjustatud hüperalgeesia võimalust. Näidustatud võib olla annuse vähendamine või ravi läbivaatamine.

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti <või> <apteekriga> <või> <meditsiiniõega>, kui teil esineb ravimi [ravimi nimetus] <võtmise> <kasutamise> ajal mõni järgmistest sümptomitest:

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

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

Ravimite koostoime gabapentinoidega

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.5

Lisada tuleb järgmine koostoime. Kui ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.5 on juba identne sõnastus „< Ravimi > samaaegne kasutamine koos [...] võib põhjustada respiratoorset depressiooni, hüpotensiooni, sügavat sedatsiooni, koomat või surma“, võib olemasolevasse lausesse lisada uue kavandatud teksti (st „gabapentinoideid (gabapentiin ja pregabaliin)“). Kui ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.5 ei ole eelmise lausega identset sõnastust, võib uue kavandatud lause lisada kohe pärast mis tahes olemasolevat sõnastust koostoime kohta teiste tsentraalselt toimivate ravimitega, mis võivad põhjustada kesknärvisüsteemi toimete tugevnemist (nt vahetult pärast lauset „< Ravimi > samaaegsel kasutamisel koos muude tsentraalselt toimivate ravimitega, sealhulgas alkoholiga, tuleb arvesse võtta kesknärvisüsteemi toimete tugevnemist (vt lõik 4.8)“).

<Ravimi> kasutamine samaaegselt koos ~~teiste kesknärvisüsteemi depressantidega [...] ja gabapentinoididega (gabapentiin ja pregabaliin) võib põhjustada respiratoorset depressiooni, hüpotensiooni, sügavat sedatsiooni, koomat või surma (vt lõik 4.4).~~

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Lisada lõigus „Muud ravimid ja <ravimi nimetus>” esitatud praegusesse loetellu (nt alapealkirjaga „Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid” (või sarnane) või „Kõrvalnähtude risk suureneb, kui võtate” (või sarnane).)

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 (neuropaatilise valu) raviks

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

Pankreatiit ja Oddi sulgurlihase talitlushäire

Ravimi omaduste kokkuvõte

Asjaomase hoiatuse sõnastus tuleb asendada järgmise tekstiga, mis on esile toodud paksus kirjas ja alla kriipsutatud, nagu asjakohane.

- Lõik 4.4

Maksa ja sapiteede häired

Kodeiin võib põhjustada Oddi sulgurlihase talitlushäiret ja spasmi, suurendades seega sapiteedega seotud sümptomite ja pankreatiidi tekke riski. Kodeiini sisaldavaid ravimeid tuleb seepärast manustada pankreatiidi ja sapiteede haigustega patsientidele ettevaatlikult.

- Lõik 4.8

Kui kõrvaltoimed „pankreatiit” ja „Oddi sulgurlihase talitlushäire” on juba lisatud lõiku 4.8 muu sagedusega, tuleb olemasolev esinemissagedus säilitada.

Organsüsteemi klassi „Seedetrakti häired” tuleb esinemissagedusega „teadmata” lisada järgmised kõrvaltoimed:

pankreatiit

või fikseeritud annusega kombinatsioonide korral, kus pankreatiit on juba loetletud:

„pankreatiit, **sealhulgas** äge **pankreatiit** patsientidel, kellel on sapipõis kirurgiliselt eemaldatud”

Organsüsteemi klassi „Maksa ja sapiteede häired” tuleb esinemissagedusega „teadmata” lisada järgmine kõrvaltoime:

Oddi sulgurlihase talitlushäire

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Asjaomase hoiatuse sõnastus tuleb asendada järgmise tekstiga, mis on esile toodud paksus kirjas ja alla kriipsutatud, nagu asjakohane.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

[...]

Pöörduge arsti poole, kui teil tekib tugev ülakõhuvalu, mis võib kiirata selga, iiveldus, oksendamine või palavik, sest need sümptomid võivad olla seotud kõhunäärmepõletiku (pankreatiit) ja sapiteede põletikuga.

- Lõik 4.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõhunäärmepõletiku (pankreatiit) ja sapiteede põletiku sümptomid (soolestikus olevat klappi mõjutav probleem ehk Oddi sulgurlihase talitlushäire), näiteks tugev ülakõhuvalu, mis võib kiirata selga, iiveldus, oksendamine või palavik.

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

Kounise sündroom

Kui sarnast sõnastust veel ei kasutata, soovitatakse atsetüülsalitsüülhapet sisaldavate fikseeritud annusega kombinatsioonide ravimiteabes teha järgmised muudatused (uus tekst **alla joonitud ja paksus kirjas**, väljajäetud tekst läbi kriipsutatud).

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

(...)

Atsetüülsalitsüülhapet sisaldavate ravimitega ravitud patsientidel on teatatud Kounise sündroomi juhtudest. Kounise sündroom on määratletud kui kardiovaskulaarsed sümptomid, mis on sekundaarsed allergilise või ülitundlikkusreaktsiooni suhtes. See on seotud pärgarterite ahenemisega ja võib põhjustada müokardiinfarkti.

- Lõik 4.8

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

Kounise sündroom

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] võtmist

Atsetüülsalitsüülhappe kasutamisel on teatatud allergilise reaktsiooni nähtudest, sealhulgas hingamisprobleemidest, näo ja kaela piirkonna tursest (angioödeem) ning rindkerevalust. Lõpetage kohe [ravimi nimetus] kasutamine ja võtke otsekohe ühendust oma arsti või erakorralise meditsiiniabiga, kui märkate mõnda neist nähtudest.

- Lõik 4

Võimalikud kõrvaltoimed

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Rindkerevalu, mis võib olla potentsiaalselt raske allergilise reaktsiooni Kounise sündroomi tunnus.

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

Juhuslik kokkupuude ning säilitamine ohutus ja turvalises kohas

Pakendi infoleht

- Lõik 5.

Kus <ravimi nimetus> hoida

[...]

Lisada tuleb alljärgnev teave. Kui säilitamissoovitusi käsitlev tekst on olemas (nt temperatuuri või lukustatud ruumi kohta), lisage uus tekst vajaduse korral otse olemasoleva teabe kohale või alla.

Hoidke seda ravimit teistele kättesaamatus ohutus ja turvalises hoiuruumis. Ravim võib põhjustada inimestele tõsist kahju ja olla surmav, kui see ei ole neile ette nähtud.

III lisa
Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Koordineerimisrühma koosolek jaanuaris 2026
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	15. märts 2026
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	14. mai 2026