

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kodeiini/ibuprofeeni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

- Tuginedes turuletulekujärgsetele juhtumikirjeldustele ja teaduskirjandusest leitavatele andmetele **uimastisõltuvuse / ravimite kuritarvitamise riski** kohta ning võttes arvesse olemasolevaid hoiatusi muude opioide sisaldavate ravimite, näiteks tramadooli ravimiteabes, tuleb ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.2, 4.4 ja 4.8, et rõhutada uimastisõltuvuse / ravimite kuritarvitamise riski, lisades opiidide tarvitamise häire negatiivsed tagajärjed ja tuvastatud riskifaktorid, mis on kooskõlas teiste opiidide puhul juba kasutusel oleva sõnastusega, ning soovitades kehtestada enne kodeiini kasutamise alustamist ravistrateegia, et piirata ravi kestust.
- Tuginedes teaduskirjandusest leitavatele andmetele **tsentraalse uneapnoe** ja opiidide võimaliku ravimirühma toime kohta, tuleb täiendada hoiatust lõigus 4.4, lisades tsentraalse uneapnoe riski kirjelduse kodeiini kasutamisel.
- Tuginedes teaduskirjandusest leitavatele andmetele **hüperalgeesia** kohta, tuleb ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4, lisades hoiatuse hüperalgeesia riski kohta kodeiini kasutamisel.
- Tuginedes turuletulekujärgsetele juhtumikirjeldustele ja teaduskirjandusest leitavatele andmetele ibuprofeeni kohta, peetakse põhjuslikku seost kodeiini/ibuprofeeni ja **Kounise sündroomi** vahel vähemalt võimalikuks ning ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 tuleb vastavalt ajakohastada ja lisada hoiatus lõiku 4.4.
- Tuginedes turuletulekujärgsetele juhtumikirjeldustele **mürgistuse** riski kohta **lastel**, tuleb pakendi infolehte vastavalt muuta, et rõhutada vajadust hoida fikseeritud annusega kombinatsioonravimeid turvalises ja kindlas kohas.
- Tuginedes teaduskirjandusest leitavatele andmetele opiidide ja gabapentinoidide (gabapentiin ja pregabaliin) koostoimete kohta ning võttes arvesse olemasolevaid hoiatusi teiste opioide sisaldavate ravimite ravimiteabes, tuleb ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5, et see kajastaks **koostoimeid gabapentinoididega**.
- Tuginedes teaduskirjandusest leitavatele andmetele ja spontaansetele teatistele **pankreatiidi / Oddi sfinkteri düsfunktsiooni** kohta, sealhulgas mõned ajaliselt raviga väga lähestikku esinenud juhud, ning arvestades ravimi toimemehhanismist tulenevat usutavust, peetakse põhjuslikku seost kodeiini ja pankreatiidi / Oddi sfinkteri düsfunktsiooni vahel vähemalt võimalikuks ning ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

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

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Kodeiini/ibuprofeeni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et kodeiini/ibuprofeeni sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Koordineerimisrühm soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiloo 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

- Lõik 4.2

Märge <retseptiravimi korral> kehtib juhul, kui fikseeritud annustega kombinatsioonravim on kättesaadav ka ilma retseptita.

Manustamisviis

...

Ravi eesmärgid ja ravi lõpetamine

Enne ravi alustamist [ravimi nimetusega] tuleb patsiendiga kooskõlas valuravi suunistega kokku leppida ravistrateegia, sealhulgas ravi kestus ja eesmärgid ning ravi lõpetamise plaan. <Retseptiravimi korral> peab arsti ja patsiendi vahel olema ravi ajal tihe kontakt, et hinnata ravi jätkamise vajadust, kaaluda ravi lõpetamist ja vajadusel kohandada annust. Kui patsient ei vaja enam ravi kodeiiniga, võib olla soovitatav annust järk-järgult vähendada, et vältida võõrutussümptomeid. Piisava valuvastase toime puudumisel tuleb kaaluda hüperalgeesia, ravimitaluvuse tekke ja põhihaiguse progresseerumise võimalust (vt lõik 4.4).

Ravi kestus

[Ravimi nimetust] ei tohi kasutada kauem, kui see on vajalik.

- Lõik 4.4

Olemasolevat hoiatust tuleb muuta järgmiselt (võttes arvesse asjaomase hoiatuse olemasolevat sõnastust).

Ravimitaluvus ja opioidide tarvitamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

Opioidide, näiteks [ravimi nimetuse] korduval manustamisel võib tekkida ravimitaluvus, füüsiline ja psüühiline sõltuvus ning opioidide tarvitamise häire (OTH). [Ravimi nimetuse] korduv kasutamine võib põhjustada OTH-d. Suurem annus ja opioidravi pikem kestus võivad suurendada OTH tekke riski. [Ravimi nimetuse] kuritarvitamine või tahtlik väärkasutamine võib põhjustada üleannustamist ja/või surma.

Seoses kodeiini/ibuprofeeni kombinatsioonide kuritarvitamise ja sõltuvusega on teatatud tõsistest kliinilistest tagajärgedest, sealhulgas surmajuhtumitest, eriti kui neid ravimeid on võetud pikema aja jooksul soovitatud annustest suuremates annustes. Muu hulgas on teatatud seedetrakti perforatsioonist, seedetrakti hemorraagiast, raskest aneemiast, neerupuudulikkusest, neerude tubulaarsest atsidoosist ja raskest hüpokaleemiast, mis on seotud ibuprofeeniga.

OTH tekke risk on suurem patsientidel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis (vanemad või õed-vennad) ainete tarvitamise häireid (sealhulgas alkoholi tarvitamise häire), praegustel tubakatarbijatel või patsientidel, kellel on isiklikus anamneesis muid vaimse tervise häireid (nt kliiniline depressioon, ärevus- ja isiksusehäired).

Enne ravi alustamist ja ravi ajal [ravimi nimetusega] tuleb patsiendiga kokku leppida ravi eesmärgid ja ravi lõpetamise plaan (vt lõik 4.2). Enne ravi ja ravi ajal tuleb patsienti teavitada ka OTH riskidest ja nähtudest ning tõsistest tagajärgedest. Patsiendile tuleb öelda, et ta nende nähtude ilmnemisel pöörduks oma arsti poole. Pärast ravimi kasutamise lõpetamist võivad tekkida võõrutusnähud, nagu rahutus ja ärrituvus.

Patsiente tuleb jälgida käitumise suhtes, mis viitab manipuleerimisele ravimi juurde hankimiseks (näiteks liiga varased taotlused retsepti uuendamiseks). See hõlmab ka samal ajal kasutatavate opioidide ja psühhoaktiivsete ravimite (nt bensodiasepiinide) ülevaatamist. Patsientide puhul, kellel esinevad OTH nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda konsultatsiooni sõltuvusspetsialistiga.

- Lõik 4.8

Kõrvaltoimeid kokku võtva tabeli või kirjelduse alla tuleb lisada järgmine lõik.

Ravimisõltuvus

[Ravimi nimetuse] korduv kasutamine, isegi raviannustes, võib põhjustada ravimisõltuvust. Ravimisõltuvuse tekke risk võib varieeruda sõltuvalt patsiendi individuaalsetest riskiteguritest, annusest ja opioidravi kestusest (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

Vastava hoiatuse olemasolev sõnastus tuleb esitada silmatorkavas hoiatuskastis, olemasolevat teksti tuleb arvesse võtta järgmiselt.

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravimitaluvus ja sõltuvus

See ravim sisaldab kodeiini, mis on opioidravim. Opioidide korduva kasutamise tagajärjel võib ravimi toime väheneda (te harjute sellega; seda nimetatakse ravimitaluvuseks). [Ravimi nimetuse] korduv kasutamine võib põhjustada ka sõltuvust ja aine kuritarvitamist, mille tagajärjeks võib olla eluohtlik üleannustamine. Kui te võtate <ravimi nimetust> pikema aja jooksul kui soovitatud või soovitatavast annusest suuremas annuses, võib nende kõrvaltoimete risk suurened ja teil tekib lisaks tõsiste kahjustuste risk. Need hõlmavad tõsiseid mao-/soole- ja neerukahjustusi ning vere väga väikeste kaaliumisisalduste risk. Need võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4).

Sõltuvus võib panna teid tundma, et teil ei ole enam kontrolli selle üle, kui palju või kui sageli te peate ravimit võtma.

Sõltuvuse tekkimise risk on inimeseti erinev. Teil võib olla suurem risk [ravimi nimetusest] sõltuvusse jääda järgmistel juhtudel:

- kui teie või keegi teie pereliikmetest on kunagi kuritarvitanud alkoholi, retseptiravimeid või illegaalseid uimasteid või olnud neist sõltuvuses;

- kui te suitsetate;

- kui teil on kunagi olnud probleeme meeleoluga (depressioon, ärevus või isiksusehäire) või te olete muude psüühikahäirete tõttu saanud psühhiaatrilist ravi.

Kui te märkate [ravimi nimetuse] võtmise ajal mõnda järgmistest nähtudest, siis võib see olla märk sellest, et olete jäänud ravimist sõltuvusse:

- tunnete vajadust võtta ravimit kauem, kui arst teile soovitas;

- tunnete vajadust suurema annuse järele kui soovitatud annus;

- võite tunda, et peate jätkama ravimi võtmist, isegi kui see ei aita valu leevendada;

- te kasutate ravimit muuks otstarbeks, kui ette nähtud, näiteks et jääda rahulikuks või et saaksite magada;

- te olete teinud korduvaid edutuid katseid ravimi kasutamine lõpetada või seda piirata;

- kui te lõpetate ravimi võtmise, tunnete end halvasti, võtmist taas alustades tunnete end aga paremini (võõrutusnähud).

Kui märkate mõnda neist nähtudest, siis pidage nõu oma arstiga ja arutage teile kõige paremini sobivat ravi, sealhulgas seda, millal on mõistlik ravimi võtmise lõpetada ja kuidas seda ohutult teha (vt lõik 3, „Kui te lõpetate [ravimi nimetuse] võtmise“).

- Lõik 3

3. Kuidas [ravimi nimetust] võtta

Märge <Kui teile on välja kirjutatud [ravimi nimetus],> kehtib juhul, kui fikseeritud annustega kombinatsioonravim on kättesaadav ka ilma retseptita.

<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.>

<Soovitatav annus on...>

<Kui teile on välja kirjutatud [ravimi nimetus], siis> Enne ravi alustamist ja ravi ajal arutab arst teiega regulaarselt, mida teil on [ravimi nimetuse] kasutamisel oodata, millal ja kui kaua te peate seda võtma, millal võtta ühendust oma arstiga ja millal te peate ravimi kasutamise lõpetama (vt ka „Kui te lõpetate [ravimi nimetuse] võtmise“).

Tsentraalne uneapnoe

Kui sarnane sõnastus puudub, soovitatakse kodeiini/ibuprofeeni sisaldavate ravimite ravimiteabes teha järgmised muudatused (uus tekst **alla joonitud ja rasvases kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud).

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Unega seotud hingamishäired

Opioidid võivad põhjustada unega seotud hingamishäireid, sealhulgas tsentraalset uneapnoe ja unega seotud hüpokseemiat. Opioidikasutus suurendab tsentraalse uneapnoe riski annusest sõltuvalt. Tsentraalse uneapnoega patsientidel kaaluda opioidide koguanuse vähendamist.

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Unega seotud hingamishäired

[Ravimi nimetus] võib põhjustada unega seotud hingamishäireid, nagu uneapnoe (hingamispausid une ajal) ja unega seotud hüpokseemia (hapniku vähesus veres). Sümptomite hulka võivad kuuluda hingamispausid une ajal, öine ärkamine õhupuuduse tõttu, raskused une säilitamisega või liigne päevane unisus. Kui teie või mõni teine isik täheldab neid sümptomeid, võtke ühendust oma arstiga. Arst võib kaaluda annuse vähendamist.

Hüperalgeesia

Kui sarnane sõnastus puudub, soovitatakse kodeiini/ibuprofeeni sisaldavate ravimite ravimiteabes teha järgmised muudatused (uus tekst **alla joonitud ja rasvases kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud).

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Nagu teistegi opioidide puhul, tuleb kodeiini suurenenud annuse ebapiisava valuvastase mõju korral kaaluda opioidide põhjustatud hüperalgeesia võimalust. Näidustatud võib olla annuse vähendamine või ravi ülevaatamine.

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui teil tekib [ravimi nimetus] <võtmise> <kasutamise> ajal mõni järgmistest sümptomitest, pidage nõu oma <arsti> <või> <apteekri> <või meditsiiniõega>.

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

Kounise sündroom

Kui sarnane sõnastus puudub, soovitatakse kodeiini/ibuprofeeni sisaldavate ravimite ravimiteabes teha järgmised muudatused (uus tekst **alla joonitud ja rasvases kirjas**, kustutatud tekst läbi kriipsutatud).

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

(...)

Patsientidel, keda raviti ibuprofeeni sisaldava ravimiga, näiteks [ravimi nimetus], on teatatud Kounise sündroomi juhtudest. Kounise sündroom on määratletud kui kardiovaskulaarsed sümptomid, mis on tingitud allergilisest või ülitundlikkusreaktsioonist, mis on seotud pärgarterite ahenemisega ja võib viia müokardiinfarkti tekkeni.

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Südame häired“ tuleb lisada järgmised **teadmata** sagedusega kõrvaltoimed:

Kounise sündroom

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mida on vaja teada enne [ravimi nimetuse] võtmist

Ibuprofeeni kasutamisel on teatatud allergilise reaktsiooni nähtudest, sealhulgas hingamisprobleemidest, näo ja kaelapiirkonna tursetest (angioödeem) ja valust rinnus. Kui märkate mõnda neist nähtudest, lõpetage kohe [ravimi nimetuse] kasutamine ja võtke viivitamatult ühendust oma arstiga või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda.

- Lõik 4

Võimalikud kõrvaltoimed

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Valu rinnus, mis võib olla raske allergilise reaktsiooni, mida nimetatakse Kounise sündroomiks, sümptom.

Juhuslik kokkupuude ning säilitamine ohutus ja turvalises kohas

Pakendi infoleht

- Lõik 5

Kus <ravimi nimetust> hoida

[...]

Lisada tuleb järgmine teave. Kui on olemas tekst säilitamissoovitustega (näiteks temperatuuri või lukustatava ruumi kohta), lisage uus tekst vastavalt vajadusele kas vahetult olemasoleva teabe ette või vahetult selle järele.

Hoidke seda ravimit turvalises ja kaitstud hoiuruumis, kuhu teised inimesed ligi ei pääse. Inimestele, kellele see ei ole mõeldud, võib ravim põhjustada tõsist tervisekahju ja olla surmav.

Koostoimed gabapentinoididega

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 hingamisteede pärsitust, hüpotensiooni, sügavat sedatsiooni, koomat või surma.“, võib olemasolevale lausele lisada uue, väljapakutud teksti (st „gabapentinoididega (gabapentiini ja pregabaliiniga)“). Kui eelmise lausega identset sõnastust ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.5 veel ei ole, võib uue, väljapakutud lause lisada vahetult pärast olemasolevat sõnastust koostoime kohta teiste tsentraalselt toimivate ravimitega, mis võivad põhjustada kesknärvisüsteemile avaldatavate toimete tugevnemist (näiteks vahetult pärast „<Ravimi> ja teiste tsentraalselt toimivate ravimite, sealhulgas alkoholi samaaegsel kasutamisel tuleb arvestada kesknärvisüsteemile avaldatava toime tugevnemisega (vt lõik 4.8)“).

<Ravimi> samaaegne kasutamine koos teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega [...] ja gabapentinoididega (gabapentiin ja pregabaliin) võib põhjustada hingamisteede pärsitust, hüpotensiooni, tugevat sedatsiooni, koomat või surma (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Lisada olemasolevale loetelule jaotises „Muud ravimid ja <ravimi nimetus>“ (näiteks alapealkirjaga „Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid“ (vms) või „Kõrvaltoimete risk suureneb, kui te võtate“ (vms)).

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

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

- Gabapentiin või pregabaliin epilepsia või närvivalu (neuropaatiline valu) raviks

Maksa ja sapiteede häired, pankreatiit ja Oddi sfinkteri düsfunktsioon

Ravimi omaduste kokkuvõte

Vastava hoiatuse olemasolev sõnastus tuleb asendada järgmise tekstiga, mis on vajaduse korral esile toodud rasvases kirjas ja alla joonitud.

- Lõik 4.4

Maksa ja sapiteede häired

Kodeiin võib põhjustada Oddi sfinkteri düsfunktsiooni ja spasme, suurendades seega sapiteedega seotud sümptomite ja pankreatiidi riski. Seetõttu tuleb kodeiini/ibuprofeeni pankreatiidi ja sapiteede haigustega patsientidele manustada ettevaatlikult.

- Lõik 4.8

Kui kõrvaltoimed „pankreatiit“ ja „Oddi sfinkteri düsfunktsioon“ on lõiku 4.8 juba lisatud, aga teise esinemissagedusega, tuleb säilitada olemasolev esinemissagedus.

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

pankreatiit

Organsüsteemi klassi „Maksa ja sapiteede häired“ tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed esinemissagedusega „teadmata“:

Oddi sfinkteri düsfunktsioon

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Vastava hoiatuse olemasolev sõnastus tuleb asendada järgmise tekstiga, mis on vajaduse korral esile toodud rasvases kirjas ja alla joonitud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

[...]

Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekib tugev ülakõhuvalu, mis võib kiürguda selga, iiveldus, oksendamine või palavik, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiit) ja sapiteede põletikuga seotud sümptomid.

- Lõik 4

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõhunäärme põletikuga (pankreatiit) ja sapiteede põletikuga (probleem, mis mõjutab sooleklappi, mida nimetatakse Oddi sfinkteriks) seotud sümptomid, nt tugev ülakõhuvalu, mis võib kiürguda selga, iiveldus, oksendamine või palavik.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Koordineerimisrühma koosolek juulis 2024
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	08.09.2024
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	07.11.2024