

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

- a) Tuginedes teaduskirjandusest leitavatele andmetele ja spontaansetele teatistele **opioidide 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 koostoimet gabapentinoididega.
- b) Tuginedes teaduskirjandusest leitavatele andmetele ja spontaansetele teatistele **Oddi sfinkteri düsfunktsiooni** kohta, ning arvestades ravimi toimemehhanismist tulenevat usutavust, peetakse põhjuslikku seost kodeiini/paratsetamooli ja Oddi sfinkteri düsfunktsiooni vahel vähemalt võimalikuks. Seetõttu tuleb ravimiteavet vastavalt muuta ja ajakohastada lõike 4.4 ja 4.8.
- c) Tuginedes teaduskirjandusest leitavatele andmetele **hüperalgeesia** kohta ja võttes arvesse olemasolevaid hoiatusi teiste opioide, nagu kodeiini, morfiini ja kodeiini/ibuprofeeni sisaldavate ravimite ravimiteabes, tuleb ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4, lisades hoiatuse hüperalgeesia riski kohta kodeiini kasutamisel.
- d) Tuginedes teaduskirjandusest leitavatele andmetele **tsentraalse uneapnoe** ja opioidide võimaliku ravimirühma toime kohta, tuleb täiendada hoiatust lõigus 4.4, lisades tsentraalse uneapnoe riski kirjelduse kodeiini kasutamisel.
- e) Tuginedes teaduskirjandusest leitavatele andmetele **opioidide tarvitamise häire (OTH)** kohta ning võttes arvesse olemasolevaid hoiatusi muude opioide sisaldavate ravimite, näiteks kodeiini, tramadooli ja kodeiini/ibuprofeeni ravimiteabes, tuleb ajakohastada ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.2, 4.4 ja 4.8, et rõhutada uimastisõltuvuse / ravimite kuritarvitamise riski, lisades opioidide tarvitamise häire negatiivsed tagajärjed ja tuvastatud riskifaktorid, mis on kooskõlas teiste opioidide puhul juba kasutusel oleva sõnastusega, ning soovitades kehtestada enne kodeiini kasutamise alustamist ravistrateegia, et piirata ravi kestust.
- f) Tuginedes teaduskirjandusest leitavatele andmetele ja spontaansetele teatistele **juhusiku kokkupuute (mürgistuse) riski kohta lastel**, tuleb pakendi infolehte vastavalt muuta, et rõhutada vajadust hoida ravimit turvalises ja kindlas kohas.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et kodeiini/paratsetamooli sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Pakendi infolehte muudetakse vastavalt.

Ajakohastada pakendi infolehe lõiku 2, lisades **mustas raamis hoiatuse** opioidi sisaldava ravimi olemuse ning sõltuvuse ja sõltuvushäire riski kohta, kooskõlas hiljuti PSUSA menetluses kodeiini ühekomponentsete ravimite kohta kokku lepitud hoiatusega (PSUSA/00000843/202501).

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

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

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

Koordineerimisrühm soovib muuta müügiloo (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)>

a. 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.

Viide lõigule 4.4 tuleks lisada ainult siis, kui koostoimet, mis põhjustab kesknärvisüsteemile lisamõju ja hingamisteede pärssumist, on kirjeldatud ka jaotises 4.4. Lõigu 4.4 jaoks ei ole esitatud uut sõnastust.

<Ravimi> samaaegne kasutamine koos 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 närviprobleemide (neuropaatiline valu) raviks**

b. Oddi sfinkteri düsfunktsioon ning maksa ja sapiteede häired

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Lisada järgmine hoiatus:

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

Maksa ja sapiteede häired

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

- Lõik 4.8

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

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

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 kiirguda selga, iiveldus, oksendamine või palavik, sest need võivad olla kõhunäärmepõletiku (pankreatiit) ja sapiteede põletikuga seotud sümptomid.

- Lõik 4.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

soole sulgurlihase talitlushäire (Oddi sfinkteri düsfunktsioon)

c. Hüperalgeesia

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Kui samaväärset sõnastust ei ole veel rakendatud, soovitatakse kodeiini/paratsetamooli kombinatsiooni sisaldavate ravimite teavet järgmiste punktide kohaselt ajakohastada:

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 nimetuse> <manustamise> <kasutamise> ajal mõni järgmistest sümptomitest, rääkige sellest oma arsti või apteekriga.

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

d. Unega seotud hingamishäired, sealhulgas tsentraalne uneapnoe

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Lisada järgmine hoiatus:

Alljärgnev tekst tuleb esitada eraldi, hoolimata lõigus „Bensodiasepiinide ja nendega seotud ravimite samaaegse kasutamisega seotud riskid” juba esitatud teabest hingamisteede pärssumise kohta.

Opioidid võivad põhjustada unega seotud hingamishäireid, sealhulgas tsentraalset uneapnoed ja

unega seotud hüpokseemiat. Opioidikasutus suurendab tsentraalse uneapnoe riski annusest sõltuvalt. Tsentraalse uneapnoega patsientidel kaaluda opioidide koguannuse 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 keegi teine märkate neid sümptomeid, pöörduge arsti poole. Arst võib kaaluda annuse vähendamist.

e. Opioidide tarvitamise häire (OTH)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.2

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. Arsti ja patsiendi vahel peab 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

Kui olemasolevas tekstis on märgitud maksimaalne kasutusiga, tuleb sellele lisada järgmine sõnastus, mitte see asendada.

Ravi kestus peab olema võimalikult lühike ja kui valu ei leevene, tuleb patsientidel / hooldajatel soovitada pöörduda arsti poole.

- Lõik 4.4

Olemasolevat hoiatust tuleb muuta järgmiselt (asjaomase hoiatuse olemasolev sõnastus tuleb asendada järgmise lõiguga, kui see on asjakohane).

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. 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. Nende nähtude ilmnemisel peab patsient pöörduma oma arsti poole.

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 asendada järgmise tekstiga, mis on vajaduse korral esile toodud rasvases kirjas ja alla joonitud.

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravimitaluvus ja sõltuvus

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

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. Nende kõrvaltoimete risk võib suurened suurema annuse ja pikema kasutamisaja korral.

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 võtmine lõpetada ja kuidas seda ohutult teha (vt lõik 3. „Kui te lõpetate [ravimi nimetuse] võtmise“).

- Lõik 3

3. Kuidas [ravimi nimetust] 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.>

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“).

Kui olemasolevas tekstis on märgitud maksimaalne kasutusiga, tuleb sellele lisada järgmine sõnastus, mitte see asendada.

[Ravimi nimetust] tuleks kasutada vaid nii lühikest aega kui on vajalik sümptomite leevendamiseks. Kui ravimi kasutamisel valu ei leevene, peate pöörduma arsti poole.

f. 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.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava>

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Koordineerimisrühma koosolek novembris 2025
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	28.12.2025
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	26.02.2026