

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt {buklisiini / kodeiini / parasetamoli, asetyylisalisyylihappo / kodeiini / parasetamoli, kofeiini / kodeiini / parasetamoli} koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

- a) Kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatujen tietojen perusteella opioidien käyttöhäiriön riskistä sekä uskottavan vaikutusmekanismin ja muiden opioideja sisältävien valmisteiden tuotetiedoissa olevien varoitusten perusteella valmisteyhteenvedon kohtien 4.2, 4.4 ja 4.8 päivittäminen on perusteltua, jotta voidaan vahvistaa lääkeriippuvuuden/huumeiden väärinkäytön riskiä koskevaa merkintää lisäämällä opioidien käyttöhäiriön kielteiset seuraukset ja riskitekijät sekä hoidon keston rajoittamiseksi.
- b) Hyperalgesian riskistä saatavilla olevien tietojen perusteella ja muiden opioideja sisältävien valmisteiden tuotetiedoissa olevien varoitusten perusteella valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 päivittäminen katsotaan perustelluksi varoittamaan kodeiinin aiheuttamasta hyperalgesian riskistä.
- c) Keskushermoston uniapnean riskistä ja opioidien mahdollisesta luokkavaikutuksesta saatavilla olevien tietojen perusteella valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 on lisättävä varoitus, jossa kuvataan kodeiinin aiheuttamaa keskushermoston uniapnean riskiä.
- d) Ottaen huomioon opioidien ja gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabaliini) välistä yhteisvaikutusta koskevat saatavilla olevat kirjallisuustiedot ja ottaen huomioon opioideja sisältävien valmisteiden muissa tuotetiedoissa olevat varoitukset, valmisteyhteenvedon kohdan 4.5 päivitys on perusteltua, jotta se heijastaisi gabapentinoidien yhteisvaikutuksia.
- e) Kodeiinia koskevien saatavilla olevien markkinoille tulon jälkeisten tapausselostoiden ja kirjallisuustietojen perusteella kiinteiden annosten yhdistelmien ja haimatulehduksen/Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriön välistä syy-yhteyttä pidetään ainakin kohtuullisena mahdollisuudena, ja valmisteyhteenvedon kohta 4.8 tulee päivittää vastaavasti sekä lisätä varoitus kohtaan 4.4.
- f) Ottaen huomioon saatavilla olevat markkinoille tulon jälkeiset tapausselostet vahingossa tapahtuvan altistuksen (pediatristen myrkytysten) riskeistä, pakkausselostetta tulee muuttaa vastaavasti korostamaan tarvetta säilyttää tuotetta turvallisessa ja suojatussa paikassa.

PRAC päätti, että buklisiinia/kodeiinia/parasetamolia tai kofeiinia/kodeiinia/parasetamolia sisältävien tuotteiden tuotetiedot pitäisi muuttaa vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

{buclizine / codeine / paracetamol, acetylsalicylic acid / codeine / paracetamol, caffeine / codeine / paracetamol} koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että { buclizine / codeine / paracetamol, acetylsalicylic acid / codeine / paracetamol, caffeine / codeine / paracetamol} sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset**

<Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)>

## **Opioidien käyttöhäiriö**

### **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.2

Antotapa

...

### **Hoidon tavoitteet ja lopettaminen**

**Ennen [valmisteen nimi] -hoidon aloittamista potilaan kanssa on sovittava hoitostrategia, joka sisältää hoidon keston ja hoitotavoitteet sekä suunnitelma hoidon lopettamiseksi kivunhallintaohjeiden mukaisesti. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan välillä on oltava tiheästi yhteyttä hoidon jatkamisen tarpeen arvioimiseksi, hoidon lopettamisen harkitsemiseksi ja annostuksen muuttamiseksi tarvittaessa. Kun potilas ei enää tarvitse kodeiinihoitoa, annoksen vähentäminen vähitellen voi olla suositeltavaa vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos kipua ei saada riittävästi hallintaan, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).**

### **Hoidon kesto**

*Seuraava sanamuoto tulisi lisätä hoidon keston osalta. Jos hoidon enimmäiskestoä koskeva sanamuoto on tiukempi, se tulisi säilyttää.*

**Hoidon keston tulee olla mahdollisimman lyhyt, ja jos tehokasta kivunlievitystä ei saavuteta, potilaita/omaisia on kehotettava kääntymään lääkärin puoleen.**

- Kohta 4.4

*Nykyistä varoitusta olisi muutettava seuraavasti (kyseisen varoituksen nykyinen sanamuoto olisi korvattava seuraavalla kappaleella tarvittaessa lukuun ottamatta kaikkia muita hyväksytyjä varoituksia tästä riskistä, kuten vakavista kliinisistä seurauksista, jotka olisi säilytettävä):*

### **Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)**

**Toistuva opioidien, kuten [valmisteen nimi], käyttö voi aiheuttaa toleranssia, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriötä. [Valmisteen nimi] toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön. Suurempi annos ja pidempi opioidihoidon kesto voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. [Valmisteen nimi]-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. OUD:n kehittymisen riski on suurentunut potilailla, joilla on henkilökohtaisessa tai suvussa (vanhemmilla tai sisaruksilla) päihdehäiriötä (mukaan lukien alkoholin käyttöhäiriö), jotka käyttävät parhaillaan tupakkaa tai potilailla, joilla on henkilökohtaisessa historiassa muita mielenterveyshäiriötä (esim. vaikea masennus, ahdistuneisuushäiriö ja persoonallisuushäiriöt).**

**Ennen [valmisteen nimi] -hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaan kanssa on sovittava hoitotavoitteista ja lopettamissuunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Potilaalle on myös kerrottava ennen hoitoa ja hoidon aikana opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä merkkejä ilmenee, potilaita on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriin.**

**Potilaita on seurattava päihdehakuisuuden merkkien varalta (esim. liian aikaiset uusintapyynnöt). Tähän sisältyy samanaikaisten opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistaminen. Niiden potilaiden kohdalla, joilla on opioidien käyttöhäiriön oireita, tulee harkita riippuvuuden hoitoon perehtyneen erikoislääkärin konsultointia.**

- Kohta 4.8

*Seuraava kappale tulee lisätä haittavaikutuksia koskevan taulukon tai kuvauksen alle :*

### **Lääkeriippuvuus**

**[Valmisteen nimi]-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen jopa terapeuttisilla annoksilla. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).**

### **Pakkausseloste**

*Kyseisen varoituksen nykyinen sanamuoto on soveltuvin osin korvattava seuraavalla lihavoitulla ja alleviivatulla tekstillä.*

- Kohta 2.

Varoitukset ja varotoimet

### **Toleranssi, riippuvuus ja addiktio**

**Tämä lääke sisältää kodeiinia, joka on opioidi. Se voi aiheuttaa riippuvuutta ja/tai addiktiota.**

**Opioidien toistuva käyttö voi heikentää lääkkeen tehoa (siihen tottuu, eli kehittyä toleranssi). [Valmisteen nimi]-lääkkeen toistuva käyttö voi myös johtaa riippuvuuteen, väärinkäyttöön ja addiktioon, mikä voi johtaa hengenvaaralliseen yliannostukseen. Näiden haittavaikutusten riski voi kasvaa annoksen kasvaessa ja käytön pidetessä.**

**Riippuvuus tai addiktio voi saada sinut tuntemaan, ettet enää pysty hallitsemaan kuinka paljon tai kuinka usein sinun tarvitsee ottaa lääkettä.**

**Riippuvuuden tai addiktiokehittymisen riski vaihtelee henkilöstä toiseen. Sinulla voi olla suurempi riski tulla riippuvaiseksi tai kehittää addiktio [valmisteen nimi]-lääkkeeseen, jos:**

**- Sinä tai kukaan perheessäsi on joskus käyttänyt väärin alkoholia, reseptilääkkeitä tai laittomia huumeita tai ollut niistä riippuvainen ("addiktio").**

**- Olet tupakoitsija.**

**- Sinulla on joskus ollut mielialaongelmia (masennusta, ahdistusta tai persoonallisuushäiriötä) tai olet saanut psykiatrilta hoitoa muiden mielenterveysongelmien vuoksi.**

**Jos huomaat jonkin seuraavista merkeistä käyttäessäsi [valmisteen nimi]-lääkettä, se voi olla merkki siitä, että olet tullut riippuvaiseksi tai että sinulle on kehittynyt addiktio:**

**- Sinun on käytettävä lääkettä pidempään kuin lääkäri on määrännyt**

**- Sinun on otettava suositeltua annosta suurempi**

**- Saatat tuntea, että sinun on jatkettava lääkkeesi ottamista, vaikka se ei auttaisikaan**

### lievittämään kipuasi.

**– Käytät lääkettä muuhun kuin lääkärin määräämään tarkoitukseen, esimerkiksi pysyäksesi rauhallisena tai auttaaksesi unta.**

**– Olet tehnyt toistuvia, epäonnistuneita yrityksiä lopettaa lääkkeen käyttö tai hallita sitä**

**– Kun lopetat lääkkeen käytön, olosi on huono, ja olosi paranee, kun otat lääkettä uudelleen ('vieroitusoireet')**

**Jos huomaat jonkin näistä oireista, keskustele lääkärin kanssa parhaasta hoitoreitistä, mukaan lukien milloin on sopivaa lopettaa käyttö ja miten se tehdään turvallisesti (ks. kohta 3, Jos lopetat [valmisteen nimi] -oton).**

- Kohta 3

3. Miten [valmisteen nimi] otetaan

<Ota> <käytä> tätä lääkettä aina juuri siten kuin lääkäri <tai apteekkihenkilökunta> on määrännyt. Tarkista ohjeet <lääkäriltä> <tai> <apteekista>, jos olet epävarma.>

<Suositeltu annos on...>

**Ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana lääkäri keskustelee kanssasi siitä, mitä voit odottaa [valmisteen nimi] -valmisteen käytöltä, milloin ja kuinka kauan sitä on käytettävä, milloin on otettava yhteyttä lääkäriin ja milloin on lopetettava käyttö (ks. myös Jos lopetat [valmisteen nimi] -valmisteen käytön).**

Seuraava sanamuoto tulee lisätä hoidon keston osalta. Jos hoidon enimmäiskestoä koskeva sanamuoto on tiukempi, se tulisi säilyttää.

**[Valmisteen nimi]-valmistetta tulee käyttää oireiden lievittämiseksi tarvittavan lyhimmän mahdollisen ajan. Jos lääkkeen ottamisen aikana ei saavuteta tehokasta kivunlievitystä, ota yhteyttä lääkäriin.**

## **Hyperalgesia**

### **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.4

Jos vastaavaa sanamuotoa ei ole jo käytössä, valmistetietoihin suositellaan seuraavia päivityksiä:

**Kuten muidenkin opioidien kanssa, jos kodeiiniannoksen suurentaminen ei riitä kivunlievitykseen, on otettava huomioon opioidien aiheuttaman hyperalgesian mahdollisuus. Annoksen pienentäminen tai hoidon uudelleenarviointi voi olla aiheellista.**

### **Pakkausseloste**

- Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista <ottaessasi> <käyttäessäsi> <valmisteen nimi>

- **Sinulla on kipua tai lisääntyntä kipuherkkyyttä (hyperalgesiaa), joka ei reagoi lääkannoksen suurentamiseen.**

## **Keskushermoston uniapnea**

*Jos vastaavaa sanamuotoa ei ole jo käytössä, valmistetietoihin suositellaan seuraavia muutoksia:*

### **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.4

### **Unenaikaiset hengityshäiriöt**

**Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja unenaikaista hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää CSA:n riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Potilailla, joilla ilmenee CSA, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.**

### **Pakkausseloste**

- Kohta 2.

Varoitukset ja varotoimet

### **Unenaikaiset hengityshäiriöt**

**[Tuotteen nimi] voi aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten uniapneaa (hengityskatkoksia unen aikana) ja unenaikaista hypoksemiaa (veren alhainen happipitoisuus). Oireita voivat olla hengityskatkokset unen aikana, yöheräämiset hengenahdistuksen vuoksi, unen ylläpitämisen vaikeudet tai voimakas uneliaisuus päivällä. Jos sinä tai joku muu havaitsee näitä oireita, ota yhteyttä lääkäriin. Lääkäri saattaa harkita annoksen pienentämistä.**

## **Lääkkeiden yhteisvaikutus gabapentinoidien kanssa**

### **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.5

Vuorovaikutus tulisi lisätä seuraavasti:

*Jos valmisteyhteenvetdon kohdassa 4.5 on jo identtinen sanamuoto "<valmisteen > samanaikainen käyttö [...] kanssa voi johtaa hengityslamaan, hypotensioon, syvään sedaatioon, koomaan tai kuolemaan...", uusi ehdotettu teksti (eli " gabapentinoidit (gabapentiini ja pregabaliini)") voidaan lisätä olemassa olevaan lauseeseen. Jos tätä sanamuotoa ei jo ole valmisteyhteenvetdon kohdassa 4.5, uusi ehdotettu lause voidaan lisätä suoraan olemassa olevan tekstin jälkeen, joka koskee yhteisvaikutusta muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden kanssa, mikä voi voimistaa keskushermostovaikutuksia.*

*Viittaus kohtaan 4.4 tulisi sisällyttää vain, jos additiiviseen keskushermostovaikutukseen ja hengityslamaan johtava yhteisvaikutus on kuvattu myös kohdassa 4.4. Kohtaan 4.4 ei ehdoteta uutta sanamuotoa.*

**<Valmisteen nimi>-valmisteen samanaikainen käyttö gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabaliini) kanssa voi johtaa hengityslamaan, hypotensioon, voimakkaaseen sedaatioon, koomaan tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).**

### **Pakkausseloste**

- Kohta 2.

Lisätään olemassa olevaan luetteloon kohdassa "Muut lääkkeet ja <valmisteen nimi>" (esim. alaotsikolla "Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä" (tai vastaava) tai "Haittavaikutusten riski kasvaa, jos käytät" (tai vastaava).)

Muut lääkkeet ja [valmisteen nimi]

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä

### **- Gabapentiini tai pregabaliini epilepsian tai hermokivun (neuropaattisen kivun) hoitoon**

## **Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö ja maksan ja sappiteiden häiriöt**

### **Valmisteyhteenveto**

- Kohta 4.4

Varoitus tulisi lisätä seuraavasti:

*Kyseisen varoituksen nykyinen sanamuoto on soveltuvin osin korvattava seuraavalla lihavoitulla ja alleviivatulla tekstillä.*

### **Maksa ja sappi**

**Kodeiini voi aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriöitä ja spasmeja, mikä lisää sappitieoireiden ja haimatulehduksen riskiä. Siksi <valmisteen nimi>-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on haimatulehdus ja sappitesairauksia.**

- Kohta 4.8

*Jos haittavaikutukset "haimatulehdus" ja "Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö" sisältyvät jo kohtaan 4.8 toisella esiintymistiheydellä, nykyinen esiintymistiheys on säilytettävä.*

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokan "Ruoansulatuskanava" alle esiintymistiheydellä "tuntematon":

### **haimatulehdus**

*tai jos haimatulehdus on jo listattu potilailla, joilla on ollut kolekystektomia :*

**haimatulehdus, mukaan lukien** akuutti haimatulehdus potilailla, joille on tehty kolekystektomia

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokan Maksa ja sappi alle esiintymistiheydellä "tuntematon":

### **Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö**

### **Pakkausseloste**

- 2. jakso

*Kyseisen varoituksen nykyinen sanamuoto on soveltuvin osin korvattava seuraavalla lihavoitulla ja alleviivatulla tekstillä.*

Varoitukset ja varotoimet

[...]

**Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee voimakasta ylävatsakipua, joka mahdollisesti säteilee selkään, pahoinvointia, oksentelua tai kuumetta, sillä nämä voivat olla haimatulehdukseen (pankreatiitti) ja sappiteiden tulehdukseen liittyviä oireita.**

- Kohta 4.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia:

Tuntematon (yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella)

**Haimatulehdukseen (pankreatiitti) ja sappitiejärjestelmään (suolistoläpän toimintahäiriöön liittyvä ongelma, joka tunnetaan Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriönä) liittyvät oireet, esim. vaikea ylävatsakipu, joka mahdollisesti säteilee selkään, pahoinvointi, oksentelu tai kuume.**

## ***Vahingossa tapahtuva altistuminen ja säilytys turvallisessa paikassa***

### **Pakkausseloste**

- Kohta 5.

<Valmisteen nimi> -valmisteen säilyttäminen

[...]

*Seuraavat tiedot tulee lisätä. Jos säilytys suosituksia koskevaa tekstiä (esim. lämpötilasta tai lukitusta tilasta) on olemassa, lisää uusi teksti suoraan olemassa olevien tietojen ylä- tai alapuolelle tarpeen mukaan.*

**Säilytä tätä lääkettä turvallisessa ja suojatussa säilytystilassa, jossa muut ihmiset eivät pääse siihen käsiksi. Se voi aiheuttaa vakavaa haittaa ja aiheuttaa kuolemanihmisille, joille sitä ei ole tarkoitettu.**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous maaliskuussa 2026
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	10.05.2026
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	09.07.2026