

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kodeiinia/ibuprofeenia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

- Ottaen huomioon saatavilla olevat myyntiin tulon jälkeiset tapausilmoitukset ja kirjallisuustiedot **lääkeriippuvuudesta / lääkkeiden väärinkäytöstä** sekä olemassa olevat varoitukset muiden opioidia sisältävien valmisteiden, kuten tramadolin, valmistetiedoissa valmisteyhteenvedon kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8 on päivitettävä lääkeriippuvuuden / lääkkeiden väärinkäytön riskin painottamiseksi lisäämällä tunnistetut opioidien käyttöhäiriön negatiiviset seuraamukset ja riskitekijät muissa opioidivalmisteissa käytettyjen sanamuotojen mukaisesti ja suosittelemalla lääkestrategian määrittämistä ennen kodeinihoidon aloittamista, jotta hoidon kesto voidaan rajoittaa.
- Ottaen huomioon saatavilla olevat kirjallisuustiedot **sentraalisesta uniapneasta** sekä opioidien potentiaalisesta luokkavaikutuksesta kohdan 4.4 varoitusta on muutettava kuvaamaan kodeiniin liittyvä sentraalisen uniapnean riski.
- Ottaen huomioon saatavilla olevat kirjallisuustiedot **hyperalgesia** valmisteyhteenvedon kohta 4.4 on päivitettävä varoittamaan hyperalgesian vaarasta kodeinin yhteydessä.
- Ottaen huomioon saatavilla olevat myyntiin tulon jälkeiset tapausilmoitukset ja kirjallisuustiedot ibuprofeenista kausaalisuhte koodiinin/ibuprofeenin ja **Kounisin oireyhtymän** välillä katsotaan ainakin kohtuulliseksi mahdollisuudeksi ja valmisteyhteenvedon kohta 4.8 on päivitettävä asianmukaisesti ja kohtaan 4.4 lisättävä varoitus.
- Ottaen huomioon saatavilla olevat myyntiin tulon jälkeiset tapausilmoitukset **pediatristen potilaiden myrkytyksestä** pakkausselostetta on muutettava korostamaan tarvetta säilyttää kiinteän annoksen yhdistelmävalmisteet turvallisessa ja suojatussa paikassa.
- Ottaen huomioon saatavilla olevat kirjallisuustiedot opioidien ja gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabaliini) yhteisvaikutuksista sekä olemassa olevat varoitukset muiden opioidia sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa valmisteyhteenvedon kohdan 4.5 päivitys on tarpeen **gabapentinoidien yhteisvaikutusten** osalta.
- Ottaen huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot **haimatulehduksesta / Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriöstä**, jotka joissakin tapauksissa ovat ajallisesti läheisiä, sekä todennäköisen toimintamekanismin olemassaolo, kausaalisuhte koodiinin ja haimatulehduksen / Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriön välillä katsotaan ainakin kohtuulliseksi mahdollisuudeksi ja valmistetietoja on muutettava 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

Kodeiinia/ibuprofeenia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että kodeiinia/ibuprofeenia 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 käyttöhäiriöt

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.2

Maininta <lääkemääräystapauksessa> on soveltuva, kun kiinteä annosyhdistelmä voi olla saatavilla ilman lääkemääräystä.

Antotapa

...

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen [product name] -hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitostrategia, johon sisältyy hoidon kesto ja hoitotavoitteet sekä suunnitelma lopettaa hoito, kivunhoito-ohjeiden mukaisesti. Hoidon aikana <lääkemääräystapauksessa> lääkärin ja potilaan on oltava tiheässä yhteydessä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarve, harkita hoidon lopettamista ja muuttaa annoksia tarpeen mukaan. Kun potilas ei enää tarvitse kodeiinihoitoa, voi olla suositeltavaa pienentää annosta asteittain, jottei lopetuksesta aiheudu vieroitusoireita. Mikäli kivun lievitys on riittämätöntä, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

[Product name] -valmistetta ei pidä käyttää pidempään kuin on tarpeen.

- Kohta 4.4

Olemassa olevaa varoitusta on muutettava seuraavasti (käytetty sanamuoto kyseisessä varoituksessa on otettava huomioon):

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Toleranssi, fyysinen ja psykologinen riippuvuus ja opioidien käyttöhäiriö (OUD) voivat kehittyä, kun opioideja, kuten [product name] -valmistetta, annetaan toistuvasti. Toistuva [product name] -valmisteen käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön. Suurempi annos ja pidempi opioidihoidon kesto voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen vaaraa. [Product name] -valmisteen virhekkäyttö tai tarkoituksellinen väärinkäyttö voivat aiheuttaa yliannostuksen ja/tai kuoleman.

Vakavia kliinisiä seurauksia, mukaan lukien kuolemantapaukset, on ilmoitettu kodeiini-/ibuprofeeniyhdistelmien väärinkäytön ja riippuvuuden yhteydessä, erityisesti kun niitä on käytetty pitkiä ajanjaksoja suositeltua suurempia annoksia. Näitä ovat olleet ilmoitukset ruoansulatuskanavan puhkeamisista, ruoansulatuskanavan verenvuodoista, vaikea anemia, munuaisten vajaatoiminta, munuaistiehytperäinen asidoosi ja vaikea hypokalemia liittyen ibuprofeenikomponenttiin.

Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen vaara on suurempi potilailla, joilla on itsellä tai perheessä (vanhemmilla tai sisaruksilla) esiintynyt päihteiden käyttöhäiriötä (kuten alkoholin käyttöhäiriö), jotka tupakoivat parhaillaan tai joilla on ollut mielenterveyshäiriötä (esim. merkittävä masennus, ahdistus ja persoonallisuushäiriö).

Ennen [product name] -hoidon aloittamista ja hoidon aikana on sovittava hoidon tavoitteista ja lopetussuunnitelmasta potilaan kanssa (ks. kohta 4.2). Ennen hoitoa ja hoidon aikana potilaalle on myös kerrottava opioidien käyttöhäiriön vaaroista ja merkeistä sekä vakavista seuraamuksista. Jos näitä merkkejä esiintyy, potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.
Vieroitusoireita, kuten levottomuutta ja ärtyneisyyttä, voi ilmetä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Potilaita on seurattava huumeriippuvuuden merkkien varalta (esim. liian varhaiset reseptin uusintapyynnöt). Tämä sisältää samanaikaisten opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistamisen. Jos potilaalla on opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava addiktioiden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

- Kohta 4.8

Seuraava kappale on lisättävä hättäväikutustaulukon tai hättäväikutusten yhteenvedon alapuolelle:

Lääkeriippuvuus

Toistuva [product name] -valmisteen käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen jopa hoitoannoksilla. Lääkeriippuvuusvaara voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste

Olemassa oleva varoitus on esitettävä erottuvasti kehystettynä varoituksena ja olemassa oleva teksti otettava huomioon seuraavasti.

- Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Toleranssi, riippuvuus ja addiktio

Tämä lääke sisältää kodeiinia, joka on opioidilääke. Toistuva opioidien käyttö voi aiheuttaa sen, ettei lääke tehoa niin hyvin (totut siihen, tätä kutsutaan toleranssiksi). Toistuva [product name] -valmisteen käyttö voi myös johtaa riippuvuuteen, väärinkäyttöön ja addiktioon, mitkä voivat aiheuttaa hengenvaarallisen yliannostuksen. Jos käytät <Product name> -valmistetta suositeltua aikaa pidempään tai suositeltua suurempia annoksia, **näiden hättäväikutusten vaara voi kasvaa ja** sinulla on **myös** vaara kokea vakavaa haittaa. ~~Näitä ovat vakava haitta mahalle/suolistolle ja munuaisille sekä hyvin matalia kaliumtasoja veressä.~~ Nämä voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4).

Riippuvuus tai addiktio voi saada sinut tuntemaan, ettet enää hallitse, kuinka paljon lääkettä käytät tai kuinka usein sinun täytyy ottaa sitä.

Riippuvuus- tai addiktioriski vaihtelee yksilöllisesti. Sinulla voi olla suurempi vaara riippuvuudesta tai addiktiosta [product name] -valmisteseen, jos

– sinä tai joku perheestäsi on joskus käyttänyt väärin alkoholia, reseptilääkkeitä tai huumeita tai ollut riippuvainen niistä (addiktio)

– tupakoit

– sinulla on joskus ollut mielialaongelmia (masennusta, ahdistusta tai persoonallisuushäiriö) tai olet ollut psykiatrin hoidossa muista mielisairauksista.

Jos havaitset jonkin seuraavista merkeistä, kun käytät [product name] -valmistetta, se voi olla merkki riippuvuudesta tai addiktiosta:

– sinun täytyy ottaa lääkettä pidempään kuin lääkäri neuvoi

– sinun täytyy ottaa enemmän kuin suositeltu annos

– tunnet, että sinun täytyy jatkaa lääkkeen ottamista, vaikka se ei auta lievittämään kipua

– käytät lääkettä muista syistä kuin mihin sitä on määritetty, esimerkiksi pysyäksesi rauhallisena tai nukkuaksesi paremmin

– olet toistuvasti yrittänyt lopettaa lääkkeen käytön tai hallita sen käyttöä, mutta epäonnistunut

– kun lopetat lääkkeen käytön, tunnet olosi huonoksi, ja olosi paranee, kun otat lääkettä taas (vieroitusoireet)

Jos havaitset mitään näistä merkeistä, keskustele lääkärin kanssa parhaasta hoitopolusta, myös siitä, milloin on asianmukaista lopettaa lääkitys ja miten lopettaa se turvallisesti (ks. kohta 3, Jos lopetat [product name] -valmisteen ottamisen).

- Kohta 3

3. Miten [product name] -valmistetta otetaan

Seuraava maininta <Jos [product name] -valmistetta on määrätty sinulle,> on soveltuva, kun kiinteä annosyhdistelmä voi olla saatavilla ilman lääkemääräystä.

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

<Suositeltu annos on...>

<Jos sinulle on määrätty [product name] -valmistetta,> ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana lääkäri keskustele kanssasi siitä, mitä voit odottaa [product name] -valmisteen käyttämiseltä, milloin ja miten pitkään sinun täytyy ottaa sitä, milloin ottaa yhteyttä lääkäriin ja milloin lääkitys on lopetettava (katso myös Jos lopetat [product name] -valmisteen oton).

Sentraalinen uniapnea

Jos samantapaista ilmaisuja ei ole jo käytetty, seuraavia muutoksia suositellaan kodeiinia/ibuprofeenia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin (uusi teksti **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti yliviivattu).

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Uneen liittyvät hengityshäiriöt

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean vaaraa

annosriippuvaisesti. Sentraalista uniapneaa sairastaville potilaille on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

Pakkausseloste

- Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Uneen liittyvät hengityshäiriöt

[Product name] voi aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, kuten uniapneaa (hengityksen taukoja unen aikana) ja uneen liittyvää hypoksemiaa (alentunut happipitoisuus veressä). Oireita voivat olla hengitystauot unen aikana, yölliset heräämiset hengenahdistuksen takia, vaikeudet pysyä unessa tai liiallinen päiväaikainen uneliaisuus. Jos havaitset tai joku muu havaitsee sinulla näitä oireita, ota yhteyttä lääkäriin. Lääkäri voi harkita annoksen pienentämistä.

Hyperalgesia

Jos samantapaista ilmaisua ei ole jo käytetty, seuraavia muutoksia suositellaan kodeiinia/ibuprofeenia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin (uusi teksti **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti yliviiivattu).

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Kuten muiden opioidien kohdalla, mikäli kivun lievyys on riittämätöntä, vaikka kodeiiniannosta suurennetaan, opioidiperäisen hyperalgesian mahdollisuus on otettava huomioon. Annoksen pienennys tai hoidon tarkistus voi olla aiheellista.

Pakkausseloste

- Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin <tai> <apteekkihenkilökunnan> <tai sairaanhoitajan> kanssa, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista oireista [product name] -valmisteen <ottamisen> <käyttämisen> aikana.

- **Tunnet kipua tai pahentunutta kipuherkkyyttä (hyperalgesia), joka ei muutu, vaikka lääkeannos olisi suurempi.**

Kounisin oireyhtymä

Jos samantapaista ilmaisua ei ole jo käytetty, seuraavia muutoksia suositellaan kodeiinia/ibuprofeenia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin (uusi teksti **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti yliviiivattu).

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon ja aivoverisuonistoon

(...)

Kounisin oireyhtymätapauksia on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu ibuprofeenia sisältävillä valmisteilla, kuten [product name] -valmisteella. Kounisin oireyhtymä on määritetty sydän- ja verisuonioireeksi sellaisen allergisen tai yliherkkyyssreaktion seurauksena, johon liittyy sepelvaltimoiden supistuminen, ja se voi potentiaalisesti johtaa sydäninfarktiin.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä luokkaan Sydän esiintymistiheydellä **tuntematon**:

Kounisin oireyhtymä

Pakkausseloste

- Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [product name] -valmistetta

Ibuprofeenin yhteydessä on ilmoitettu merkkejä allergisesta reaktiosta tälle lääkkeelle, kuten hengitysvaikeuksista, kasvojen ja kaulan alueen turvotuksesta (angioedeema) ja rintakivusta. Lopeta [product name] -valmisteen käyttö välittömästi ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos havaitset näitä oireita.

- Kohta 4

Mahdolliset haittavaikutukset

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

rintakipu, joka voi olla merkki mahdollisesti vakavasta allergisesta reaktiosta nimeltä Kounisin oireyhtymä

Tahaton altistuminen lääkkeelle ja säilytys turvallisessa ja suojatussa paikassa

Pakkausseloste

- Kohta 5.

<product name> -valmisteen säilytyspaikka

[...]

Seuraavat tiedot on lisättävä. Jos on olemassa tekstiä säilytys suosituksista (esim. lämpötilasta tai lukitusta tilasta), uusi teksti on lisättävä heti aiempien tietojen ylä- tai alapuolelle.

Tätä lääkettä on säilytettävä turvallisessa ja suojatussa paikassa, jossa muut ihmiset eivät pääse siihen käsiksi. Se voi aiheuttaa vakavaa haittaa ja olla hengenvaarallinen ihmisille, jos sitä ei ole tarkoitettu heille.

Lääkkeiden yhteisvaikutus gabapentinoidien kanssa

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.5

Yhteisvaikutus on lisättävä seuraavasti. Jos sama teksti on jo sisällytetty valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 ”< product > -valmisteen samanaikainen käyttö [...] -valmisteen kanssa voi aiheuttaa hengityslamaa, hypotensiota, syvää sedaatiota, kooman tai kuoleman.”, uusi ehdotettu teksti (ts. ”gabapentinoidit [gabapentiini ja pregabaliini]”) voidaan lisätä olemassa olevaan virkkeeseen. Jos samaa tekstiä kuin edellisessä lauseessa ei sisälly valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5, uusi ehdotettu virke voidaan lisätä heti sen olemassa olevan tekstin perään, jossa kerrotaan yhteisvaikutuksista muiden keskushermoston kautta toimivien lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa keskushermostovaikutuksen voimistumista (esim. heti kohdan ”Käytettäessä samanaikaisesti < product > -valmistetta ja muita keskushermoston kautta toimivia lääkkeitä, myös alkoholia, keskushermostovaikutuksen voimistuminen on otettava huomioon (ks. kohta 4.8).” jälkeen).

Samanaikainen <product> -valmisteen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien aineiden [...] ja gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabaliini) kanssa voi aiheuttaa hengityslaman, hypotensiota, syvän sedaation, kooman tai kuoleman (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste

- Kohta 2

Lisättävä olemassa olevaan luetelmakohtaluetelloon kohtaan ”Muut lääkevalmisteet ja < product name >” (esim. alaotsikolla ”Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä” [tai samantapainen] tai kohtaan ”Haittavaikutusten vaara kasvaa, jos otat” [tai samantapainen])).

Muut lääkevalmisteet ja [product name]

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä

- Gabapentiini tai pregabaliini epilepsian tai hermosäryn (neuropaaninen kipu) hoitoon

Maksa ja sappi, haimatulehdus ja Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö

Valmisteyhteenvedo

Olemassa oleva teksti kyseisessä varoituksessa on korvattava seuraavalla lihavoidulla ja alleviivatulla tekstillä tarpeen mukaan.

- Kohta 4.4

Maksa ja sappi

Kodeiini voi aiheuttaa Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriön ja kouristuksia, mikä suurentaa sappitiehytoireiden ja haimatulehduksen vaaraa. Siksi kodeiinia/ibuprofeenia on annettava varoen potilaille, joilla on haimatulehdus tai sappitiehyiden sairaus.

- Kohta 4.8

Jos haittavaikutukset ”haimatulehdus” ja ”Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö” on jo sisällytetty kohtaan 4.8 toisella esiintymistiheydellä, olemassa oleva esiintymistiheys on säilytettävä.

Seuraava haittavaikutus on lisättävä luokkaan Ruoansulatuselimistö esiintymistiheydellä tuntematon:

haimatulehdus

Seuraava haittavaikutus on lisättävä luokkaan Maksa ja sappi esiintymistiheydellä tuntematon:

Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö

Pakkausseloste

- Kohta 2

Olemassa oleva teksti kyseisessä varoituksessa on korvattava seuraavalla lihavoidulla ja alleviivatulla tekstillä tarpeen mukaan.

Varoitukset ja varotoimet

[...]

Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee vaikeaa ylävatsakipua, joka mahdollisesti säteilee selkään, tai pahoinvointia, oksentelua tai kuumetta, koska nämä voivat olla haimatulehdukseen ja sappitiehytjärjestelmän tulehdukseen liittyviä oireita.

- Kohta 4.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haimatulehdukseen ja sappitiehyisiin (suolistossa olevan niin kutsutun Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö) liittyvät oireet, esim. vaikea ylävatsakipu, joka mahdollisesti säteilee selkään, tai pahoinvointi, oksentelu tai kuume.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous heinäkuu 2024
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	08.09.2024
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	07.11.2024