

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

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

- a) Ottaen huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot **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.
- b) Ottaen huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot **Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriöstä**, sekä todennäköinen toimintamekanismi, kausaalisuhteen kodeiinin ja Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriön välillä katsotaan olevan ainakin kohtuullisen mahdollinen. Siksi valmistetietoja on muutettava vastaavasti, ja kohdat 4.4 ja 4.8 on päivitettävä.
- c) Ottaen huomioon kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot **hyperalgesia** sekä olemassa olevat varoitukset opioideja, kuten kodeiinia, morfiinia ja kodeiinia/ibuprofeenia sisältävien valmisteiden muissa valmistetiedoissa, valmisteyhteenvedon kohta 4.4 on päivitettävä varoittamaan hyperalgesian vaarasta kodeiinin yhteydessä.
- d) Ottaen huomioon kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot **sentraalisesta uniapneasta (CSA)** sekä opioidien potentiaalisesta luokkavaikutuksesta, kohdan 4.4 varoitusta on muutettava kuvaamaan kodeiiniin liittyvä sentraalisen uniapnean riski.
- e) Ottaen huomioon kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot **opioidihäiriön (OUD) riskistä** sekä olemassa olevat varoitukset opioideja, kuten kodeiinia, tramadolia ja kodeiinia/ibuprofeinia sisältävien muiden valmisteiden valmistetiedoissa, valmisteyhteenvedon kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8 on päivitettävä ja merkintää lääkeriippuvuuden / lääkkeen väärinkäytön riskistä on voimistettava lisäämällä siihen opioidihäiriön negatiiviset seuraamukset ja riskitekijät muissa opioidivalmisteissa käytettyjen sanamuotojen mukaisesti ja suosittelemalla hoitostrategian laatimista ennen kodeiinihoidon aloittamista, jotta hoidon kestoa voidaan rajoittaa.
- f) Ottaen huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot **vahinkoaltistuksen (pediatristen potilaiden myrkytykset)** riskistä, pakkausselostetta on muutettava korostamaan tarvetta säilyttää valmiste turallisessa ja suojatussa paikassa.

PRAC totesi, että kodeiinia/parasetamolia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Pakkausselostetta päivitetään vastaavasti.

Pakkausselosteen kohtaan 2 lisätään **musta laatikko**, jossa varoitetaan opioidia sisältävän valmisteen luonteesta ja riippuvuuden ja addiktion riskistä pelkkää kodeiinia koskevassa PSUSA-menettelyssä äskettäin sovitulla tavalla (PSUSA/00000843/202501).

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/parasetamolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että kodeiinia/parasetamolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

a. Lääkkeen yhteisvaikutukset gabapentinoidien kanssa

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.5

Yhteisvaikutus tulee lisätä seuraavasti:

Jos sama teksti on jo sisällytetty valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 "<Valmiste>-valmisteen samanaikainen käyttö [...] kanssa voi aiheuttaa hengityslamaa, hypotensiota, syvää sedaatiota, kooman tai kuoleman.", uusi ehdotettu teksti (ts. "gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabaliini)") voidaan lisätä olemassa olevaan virkkeeseen. Jos tätä tekstiä ei jo ole valmisteyhteenvedon kohdassa 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.

Kohtaan 4.4 tulee viitata vain, jos additiiviseen keskushermostovaikutukseen ja hengityslamaan johtava yhteisvaikutus on kuvattu myös kohdassa 4.4. Kohtaan 4.4 ei ehdoteta lisättäväksi uutta tekstiä.

<Valmiste>-valmisteen samanaikainen käyttö gabapentinoidien (gabapentiinin ja pregabaliinin) kanssa voi aiheuttaa hengityslamaa, hypotensiota, syvää sedaatiota, kooman tai kuoleman (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste

- Kohta 2

Lisättävä olemassa olevaan luetteloon kohdassa "Muut lääkevalmisteet ja <valmisteen nimi>" (esim. alaotsikolla "Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä" (tai vastaava) tai "Haittavaikutusten vaara kasvaa, jos otat" (tai vastaava).)

Muut lääkevalmisteet ja [valmisteen nimi]

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

– **Gabapentiini tai pregabaliini epilepsian tai hermosäryn (neuroopaattinen kipu) hoitoon**

b. Oddin sulkijalihaksen toimintahäiriö ja maksan ja sapen häiriöt

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Varoitus on lisättävä seuraavasti:

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

Maksa ja sappi

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

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä elinjärjestelmäluokkaan "Maksa ja sappi" esiintymistiheydellä tuntematon:

Jos haittavaikutus "Oddin sulkielalihaksen toimintahäiriö" on jo sisällytetty kohtaan 4.8 toisella esiintymistiheydellä, olemassa oleva esiintymistiheys on säilytettävä.

Oddin sulkielalihaksen 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 (pankreatiittiin) ja sappiteiden tulehdukseen liittyviä oireita.

- Kohta 4.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

suolistossa olevan sulkielalihaksen sairaus (Oddin sulkielalihaksen toimintahäiriö)

c. Hyperalgesia

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Jos vastaavaa tekstiä ei ole vielä otettu käyttöön, kodeiinin ja parasetamolin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin suositellaan seuraavia päivityksiä:

Kuten muiden opioidien kohdalla, mikäli kivun lievitys 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

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, kun <otat> <käytät> <valmisteen nimi>-valmistetta

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

d. Uneen liittyvät hengityshäiriöt, kuten sentraalinen uniapnea

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Varoitus on lisättävä seuraavasti:

Seuraava teksti on lisättävä erikseen riippumatta siitä, mitä hengityslamaa koskevia tietoja kappaleessa "Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:" on jo mainittu.

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

[Valmisteen nimi] voi aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, kuten uniapneaa (hengityksessä on taukoja unen aikana) ja uneen liittyvää hypoksemiaa (alentunut happipitoisuus veressä). Oireita voivat olla hengityskatkot unen aikana, yölliset heräämiset hengenahdistuksen takia, vaikeudet ylläpitää unta tai liiallinen uneliaisuus päivällä. Jos havaitset tai joku muu havaitsee sinulla näitä oireita, ota yhteyttä lääkäriin. Lääkäri voi harkita annoksen pienentämistä.

e. Opioidihäiriö (OUD)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.2

Antotapa

...

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen [valmisteen nimi]-hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitostrategia, johon sisältyy hoidon kesto ja hoitotavoitteet sekä suunnitelma lopettaa hoito, kivunhoito-ohjeiden mukaisesti. Hoidon aikana 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

Jos nykyisessä tekstissä mainitaan hoidon enimmäiskesto, tekstiä ei korvata vaan siihen lisätään seuraava teksti.

Hoidon kesto on pidettävä mahdollisimman lyhyenä, ja jos tehokasta kivunlievitystä ei saavuteta, potilaan / potilasta hoitavan henkilön tulisi kysyä neuvoa lääkäriltä.

- Kohta 4.4

Olemassa olevaa varoitusta on muutettava seuraavasti (kyseisen varoituksen nykyinen sanamuoto on korvattava seuraavalla kappaleella soveltuvien osien):

Toleranssi ja opioidihäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Toleranssi, fyysinen ja psykologinen riippuvuus ja opioidihäiriö (OUD) voivat kehittyä, kun opioideja, kuten [valmisteen nimi]-valmistetta, annetaan toistuvasti. Toistuva [valmisteen nimi]-valmisteen käyttö voi johtaa opioidihäiriöön. Suurempi annos ja pidempi opioidihoidon kesto voivat lisätä opioidihäiriön kehittymisen vaaraa. [Valmisteen nimi]-valmisteen virheikäyttö tai tarkoituksellinen väärinkäyttö voivat aiheuttaa yliannostuksen ja/tai kuoleman. Opioidihäiriön kehittymisen vaara on suurempi potilailla, joilla on itsellään tai joiden perheessä (vanhemmilla tai sisaruksilla) on esiintynyt päihdehäiriöitä (kuten alkoholihäiriö), jotka tupakoivat parhaillaan tai joilla on ollut mielenterveyshäiriöitä (esim. vakavaa masennusta, ahdistusta ja persoonallisuushäiriö).

Ennen [valmisteen nimi]-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 opioidihäiriön vaaroista ja oireista. Jos näitä oireita esiintyy, potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava lääkehakuisen käyttäytymisen oireiden varalta (esim. liian varhaiset reseptin uusintapyynnöt). Tämä sisältää arvion opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinien) samanaikaisesta käytöstä. Jos potilaalla on opioidihäiriön oireita ja löydöksiä, on harkittava addiktioiden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

- Kohta 4.8

Seuraava kappale on lisättävä haittavaikutustaulukon tai haittavaikutusten yhteenvedon alapuolelle:

Lääkeriippuvuus

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

Pakkausseloste

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

- Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Toleranssi, riippuvuus ja addiktio

<u>Tämä lääke sisältää kodeiinia, joka on opioidilääke. Se voi aiheuttaa riippuvuutta ja/tai addiktion.</u>
--

Toistuva opioidien käyttö voi johtaa siihen, ettei lääke tehoa niin hyvin (totut siihen, tätä kutsutaan toleranssiksi). Toistuva [valmisteen nimi]-valmisteen käyttö voi myös johtaa

riippuvuuteen, väärinkäyttöön ja addiktioon, mitkä voivat aiheuttaa hengenvaarallisen yliannostuksen. Näiden haittavaikutusten vaara voi kasvaa suuremmalla annoksella ja pidempiaikaisessa käytössä.

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 [valmisteen nimi]-valmisteeseen, 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 psykiatrisessa hoidossa muiden mielisairauksien vuoksi.

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, kun käytät [valmisteen nimi]-valmistetta, se voi olla merkki riippuvuudesta tai addiktiosta:

- sinun täytyy ottaa lääkettä pidempään kuin lääkäri on neuvonut
- 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 määrätty, 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 oireista, keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaasta hoitopolusta, myös siitä, milloin on asianmukaista lopettaa lääkitys ja miten lopettaa se turvallisesti (ks. kohta 3, Jos lopetat [valmisteen nimi]-valmisteen oton).

- Kohta 3

3. Miten [valmisteen nimi]-valmistetta otetaan

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

Ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana lääkäri keskustele kanssasi siitä, mitä voit odottaa [valmisteen nimi]-valmisteen käyttämiseltä, milloin ja miten pitkään sinun täytyy ottaa sitä, milloin ottaa yhteyttä lääkäriin ja milloin lääkitys on lopetettava (katso myös Jos lopetat [valmisteen nimi]-valmisteen oton).

Jos nykyisessä tekstissä mainitaan hoidon enimmäiskesto, tekstiä ei korvata vaan siihen lisätään seuraava teksti.

[Valmisteen nimi]-valmistetta on käytettävä mahdollisimman lyhyen ajan, joka riittää oireiden lievittämiseen. Jos lääkkeen ottamisen aikana ei saavuteta tehokasta kivunlievitystä, kysy neuvoa lääkäriltä.

f. Tahaton altistuminen lääkkeelle ja säilytys turvallisessa ja suojatussa paikassa

Pakkausseloste

- Kohta 5.

<valmisteen nimi>-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.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu>

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, marraskuu 2025
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	28.12.2025
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	26.02.2026