

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za buklicin / kodein / paracetamol, acetilsalicilatnu kiselinu / kodein / paracetamol, kofein / kodein / paracetamol, znanstveni zaključci su sljedeći:

- a) S obzirom na dostupne podatke o riziku od poremećaja uporabe opioida iz literature i spontanih prijava te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, a uzimajući u obzir postojeća upozorenja u informacijama o lijeku za druge lijekove koji sadrže opioide, potrebno je ažurirati dijelove 4.2, 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se dodatno naglasilo upozorenje o riziku od ovisnosti o lijeku / zlouporabe lijeka dodavanjem negativnih posljedica poremećaja uporabe opioida i utvrđenih čimbenika rizika te kako bi se ograničilo trajanje liječenja.
- b) S obzirom na dostupne podatke o riziku od hiperalgezije i uzimajući u obzir postojeća upozorenja u informacijama o lijeku za druge lijekove koji sadrže opioide, smatra se potrebnim ažurirati dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se upozorilo na rizik od hiperalgezije kod primjene kodeina.
- c) S obzirom na dostupne podatke o riziku od centralne apneje u snu i mogući učinak terapijske skupine opioida, potrebno je izmijeniti upozorenje u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se opisao rizik od centralne apneje u snu kod primjene kodeina.
- d) S obzirom na dostupne podatke iz literature o interakciji između opioida i gabapentinoida (gabapentin i pregabalin), te uzimajući u obzir postojeća upozorenja u drugim informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže opioide, potrebno je ažurirati dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uzele u obzir interakcije s gabapentinoidima.
- e) S obzirom na dostupne prijave slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i podatke iz literature za kodein, uzročno-posljedična povezanost između fiksnih kombinacija doza i pankreatitisa / disfunkcije Oddijeva sfinktera smatra se barem razumnom mogućnošću te dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka treba ažurirati u skladu s tim, zajedno s upozorenjem u dijelu 4.4.
- f) S obzirom na dostupne prijave slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet koje se odnose na rizike od slučajnog izlaganja (intoksikacija u djece), uputu o lijeku treba u skladu s tim izmijeniti kako bi se istaknula potreba za čuvanjem lijeka na sigurnom i zaštićenom mjestu.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za buklicin / kodein / paracetamol, acetilsalicilatnu kiselinu / kodein / paracetamol, kofein / kodein / paracetamol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) buklicin / kodein / paracetamol, acetilsalicilatnu kiselinu / kodein / paracetamol, kofein / kodein / paracetamol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

<Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)>

Poremećaj uporabe opioida

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.2

Način primjene

...

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom [naziv lijeka] potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodila doza ako je potrebno. Kada bolesniku više nije potrebna terapija kodeinom, preporučuje se postupno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je uzeti u obzir moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

Sljedeći tekst treba dodati u vezi s trajanjem liječenja. Ako postoji stroži tekst koji određuje maksimalno trajanje liječenja, treba ga zadržati.

Trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće, a ako se ne postigne učinkovito ublažavanje boli, bolesnicima/njegovateljima treba savjetovati da potraže mišljenje liječnika.

- Dio 4.4

Postojeće upozorenje treba izmijeniti kako slijedi (postojeći tekst dotičnog upozorenja treba zamijeniti sljedećim odlomkom prema potrebi, uz iznimku svih dodatnih odobrenih upozorenja o ovom riziku, npr. ozbiljnih kliničkih ishoda, koja treba zadržati):

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (enql. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti kod ponavljane primjene opioida kao što je [naziv lijeka]. Ponavljana primjena [naziv lijeka] može dovesti do OUD-a. Veća doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka [naziv lijeka] može rezultirati predoziranjem i/ili smrću. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom [naziv lijeka] i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Bolesnike je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno primjenjivanih opioida i psihoaktivnih lijekova (poput benzodiazepina). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

- Dio 4.8

Sljedeći odlomak treba dodati ispod tablice ili opisa koji sažima nuspojave:

Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od razvoja ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o individualnim čimbenicima rizika bolesnika, dozi i trajanju liječenja opioidima (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

Postojeći tekst dotičnog upozorenja treba zamijeniti sljedećim tekstom, podebljanim i podcrtanim prema potrebi.

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Tolerancija i ovisnost

Ovaj lijek sadrži kodein koji je opioidni lijek. Kodein može uzrokovati ovisnost.

Ponavljana primjena opioidnih lijekova može smanjiti učinkovitost lijeka (naviknete se na njegove učinke, što se naziva tolerancija). Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] također može dovesti do ovisnosti i zlorabe lijeka, što može rezultirati predoziranjem opasnim po život. Rizik od ovih nuspojava može se povećati s većom dozom i duljim trajanjem primjene.

Zbog ovisnosti možete imati osjećaj da više nemate kontrolu nad tim koliko lijeka trebate uzeti ili koliko često ga trebate uzimati.

Rizik od razvoja ovisnosti razlikuje se od osobe do osobe. Možda imate veći rizik od razvoja ovisnosti o [naziv lijeka] ako:

- ste Vi ili bilo tko u Vašoj obitelji ikada zlorabljivali ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima koji se izdaju na recept ili nezakonitim drogama („ovisnost“).

- ste pušač.

- ste ikada imali problema s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili ste bili liječeni kod psihijatra zbog drugih psihičkih bolesti.

Ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova dok uzimate [naziv lijeka], to bi mogao biti znak da ste postali ovisni:

- imate potrebu uzimati lijek dulje nego što Vam je to savjetovao liječnik

- imate potrebu uzimati više od preporučene doze

- možda imate osjećaj da trebate nastaviti uzimati lijek, čak i kada Vam ne pomaže u

ublažavanju boli.

- primjenjujete lijek iz razloga zbog kojih Vam nije propisan, na primjer, „kako biste ostali smireni“ ili „da Vam pomogne zaspati“

- u više ste navrata bezuspješno pokušavali prestati uzimati lijek ili kontrolirati njegovu primjenu

- kada prestanete uzimati lijek osjećate se loše, a kada ponovno počnete uzimati lijek, osjećate se bolje („učinci ustezanja“)

Ako primijetite bilo koji od ovih znakova, razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu liječenja za Vas, uključujući i kada je prikladno prestati uzimati lijek i kako ga prestati uzimati na siguran način (pogledajte dio 3. „Ako prestanete uzimati [naziv lijeka]“).

- Dio 3.

3. Kako uzimati [naziv lijeka]

<Uvijek <uzmite> <primijenite> ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik <ili ljekarnik>. Provjerite s <liječnikom> <ili> <ljekarnikom> ako niste sigurni.>

<Preporučena doza je...>

Prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja, liječnik će s Vama razgovarati o tome što možete očekivati od primjene lijeka [naziv lijeka], kada i koliko dugo ga trebate uzimati, kada se trebate obratiti svom liječniku i kada trebate prestati uzimati lijek (pogledajte također „Ako prestanete uzimati [naziv lijeka]“).

Sljedeću formulaciju treba dodati u vezi s trajanjem liječenja. Ako postoji stroža formulacija koja određuje maksimalno trajanje liječenja, to treba zadržati.

[Naziv lijeka] treba primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma. Ako se tijekom uzimanja lijeka ne postigne učinkovito ublažavanje boli, trebate potražiti savjet liječnika.

Hiperalgezija

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Ako sličan tekst već nije implementiran, preporučuju se sljedeća ažuriranja informacija o lijeku:

Kao i kod drugih opioda, u slučaju da kontrola boli kao odgovor na veću dozu kodeina nije zadovoljavajuća, potrebno je uzeti u obzir moguću pojavu hiperalgezije uzrokovane opiodom. Može biti indicirano smanjenje doze ili ponovna procjena liječenja.

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma dok <uzimate> <primjenjujete> <naziv lijeka>

- **Osjećate bol ili povećanu osjetljivost na bol (hiperalgezija) koja se ne reagira na veću dozu lijeka.**

Centralna apneja u snu

Ako sličan tekst već nije implementiran, preporučuju se sljedeće promjene u informacijama o lijeku:

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA-a na način ovisan o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

[Naziv lijeka] može uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, kao što su apneja u snu (prekidi disanja tijekom spavanja) i hipoksemija povezana sa spavanjem (niska razina kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati prekide disanja tijekom spavanja, noćno buđenje zbog nedostatka daha, poteškoće s održavanjem sna ili prekomjernu pospanost tijekom dana. Ako Vi ili netko drugi primijeti da imate ove simptome, obratite se svom liječniku. Vaš liječnik može razmotriti smanjenje doze.

Interakcija lijek-lijek s gabapentinoidima

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5

Interakciju treba dodati na sljedeći način:

Ako je identičan tekst već uključen u dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kao „Istodobna primjena lijeka <lijek> i [...] može uzrokovati respiratornu depresiju, hipotenziju, duboku sedaciju, komu ili smrt...“, novi predloženi tekst (tj. „gabapentinoide (gabapentin i pregabalin)“) može se dodati postojećoj rečenici. Ako ovaj tekst već nije uključen u dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka, nova predložena rečenica može se dodati izravno nakon bilo kojeg postojećeg teksta o interakciji s drugim lijekovima koji djeluju centralno, a koji bi mogli rezultirati pojačavanjem učinaka na središnji živčani sustav.

Referencu na dio 4.4 treba uključiti samo ako je interakcija koja rezultira aditivnim učinkom na SŽS i respiratornom depresijom opisana i u dijelu 4.4. Ne predlaže se novi tekst za dio 4.4.

Istodobna primjena lijeka <naziv lijeka> i gabapentinoide (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Dodati na postojeći popis s natuknicama u dijelu „Ostali lijekovi i <naziv lijeka>“ (npr. s podnaslovom „Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove“ (ili slično) ili „Rizik od nuspojava povećava se ako uzimate“ (ili slično).)

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Gabapentin ili pregabalin za liječenje epilepsije ili boli uzrokovane oštećenjem živaca (neuropatska bol)

Disfunkcija Oddijeva sfinktera i poremećaji jetre i žuči

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Treba dodati sljedeće upozorenje:

Postojeći tekst dotičnog upozorenja treba zamijeniti sljedećim tekstom, podebljanim i podcrtanim prema potrebi.

Poremećaji jetre i žuči

Kodein može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijeva sfinktera, čime se povećava rizik od pojave simptoma povezanih sa žučnim sustavom i pankreatitisom. Stoga se <naziv lijeka> mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s pankreatitisom i bolestima žučnog sustava.

- Dio 4.8

Ako su nuspojave „pankreatitis“ i „disfunkcija Oddijeva sfinktera“ već uključene u dio 4.8 s drugom učestalošću, postojeću učestalost treba zadržati.

Sljedeću nuspojavu treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji probavnog sustava“ s učestalošću „nepoznato“:

pankreatitis

ili ako je pankreatitis već naveden u vezi s kolecistektomijom u anamnezi:

pankreatitis, uključujući akutni pankreatitis u bolesnika s kolecistektomijom u anamnezi

Sljedeću nuspojavu treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji jetre i žuči“ s učestalošću „nepoznato“:

disfunkcija Oddijeva sfinktera

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Postojeći tekst dotičnog upozorenja treba zamijeniti sljedećim tekstom, podebljanim i podcrtanim prema potrebi.

Upozorenja i mjere opreza

[...]

Obratite se svom liječniku ako osjetite jaku bol u gornjem dijelu trbuha koja se može širiti u leđa, mučninu, ako povraćate ili imate vrućicu jer to mogu biti simptomi povezani s upalom gušterače (pankreatitis) i žučnim sustavom.

- Dio 4.

Druge moguće nuspojave:

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Simptomi povezani s upalom gušterače (pankreatitis) i žučnim sustavom (problem koji zahvaća zalistak u crijevima poznat kao disfunkcija Oddijeva sfinktera), npr. jaka bol u gornjem dijelu trbuha koja se može širiti u leđa, mučnina, povraćanje ili vrućica.

Slučajno izlaganje i čuvanje na sigurnom i zaštićenom mjestu

Uputa o lijeku

- Dio 5.

Kako čuvati <naziv lijeka>

[...]

Treba dodati sljedeće informacije. Ako već postoji tekst u vezi s preporukama za čuvanje (npr. u vezi s temperaturom ili zaključanim prostorom), dodati novi tekst neposredno iznad ili neposredno ispod postojećih informacija, prema potrebi.

Lijek čuvajte na sigurnom i zaštićenom mjestu, gdje mu druge osobe ne mogu pristupiti. Ako ga primjene osobe kojima nije propisan, ovaj im lijek može ozbiljno naškoditi ili uzrokovati smrt.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u ožujku 2026.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	10. svibnja 2026.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	09. srpnja 2026.