

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 kofein/kodein/paracetamol/propifenazon, acetilsalicilatnu kiselinu/kofein/kodein/paracetamol, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o **riziku od poremećaja uporabe opioida (engl. *opioid use disorder, OUD*)** iz literature i spontanijih prijava, te 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, a u skladu s tekstom koji je već implementiran za druge opioide, te kako bi se ograničilo trajanje terapije.

S obzirom na dostupne podatke iz literature o **centralnoj apneji u snu (engl. *central sleep apnoea, CSA*)** i mogućem učinku terapijske skupine opioida, potrebno je izmijeniti upozorenje u dijelu 4.4 kako bi se opisao rizik od centralne apneje u snu kod primjene kodeina.

S obzirom na dostupne podatke iz literature o **hiperalgeziji**, smatra se da je ažuriranje dijela 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka opravdano kako bi se upozorilo na rizik od hiperalgezije kod primjene kodeina.

S obzirom na dostupne podatke iz literature o interakciji između opioida i gabapentinoida (gabapentin i pregabalin) te uzimajući u obzir postojeća upozorenja u informacijama o lijeku za druge lijekove koji sadrže opioide, opravdano je ažuriranje dijela 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uzele u obzir **interakcije s gabapentinoidima**.

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 na odgovarajući način ažurirati zajedno s upozorenjem u dijelu 4.4.

S obzirom na dostupne prijave slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i podatke iz literature za acetilsalicilatnu kiselinu, smatra se da je uzročno-posljedična povezanost između fiksnih kombinacija doza koje sadrže acetilsalicilatnu kiselinu i **Kounisova sindroma** barem razumna mogućnost te je dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka potrebno na odgovarajući način ažurirati zajedno s upozorenjem u dijelu 4.4.

S obzirom na dostupne prijave slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet koja se odnose na rizike od **slučajnog izlaganja (intoksikacija u djece)**, uputu o lijeku potrebno je na odgovarajući način 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 kofein/kodein/paracetamol/propifenazon, acetilsalicilatnu kiselinu/kofein/kodein/paracetamol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) kofein/kodein/paracetamol/propifenazon, acetilsalicilatnu kiselinu/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~~)

Poremećaji uporabe opioda

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 po potrebi prilagodilo doziranje. Kada bolesniku više nije potrebna terapija kodeinom, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

Ako postoji tekst kojim se određuje najdulje trajanje primjene, tom tekstu treba dodati sljedeći tekst, umjesto da ga se zamijeni.

[Naziv lijeka] se ne smije uzimati dulje nego što je potrebno.

- Dio 4.4

Postojeće upozorenje treba izmijeniti kako slijedi (postojeći tekst o dotičnom upozorenju treba prema potrebi zamijeniti sljedećim odlomkom):

Tolerancija i poremećaj uporabe opioda (zlouporaba i ovisnost)

Kod ponavljane primjene opioda kao što je [naziv lijeka] mogu se razviti tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioda (engl. *opioid use disorder*, OUD). Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do OUD-a. Veća doza i dulje trajanje liječenja opiodom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka [naziv lijeka] mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. 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 trenutačnih 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 opioda i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa

znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

- Dio 4.8

Sljedeći odlomak potrebno je dodati ispod tablice ili opisa u kojem su sažete 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 se razlikovati ovisno o individualnim čimbenicima rizika bolesnika, dozi i trajanju liječenja opioidima (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

Postojeći tekst predmetnog 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] može dovesti do ovisnosti i zlorabe lijeka, što može dovesti do predoziranja opasnog za život. Rizik od tih nuspojava može se povećati uz veću dozu i dulje trajanje primjene.

Zbog ovisnosti možete imati osjećaj da više ne možete kontrolirati koliko lijeka trebate uzeti ili koliko često ga trebate uzimati.

Rizik od razvoja ovisnosti razlikuje se od osobe do osobe. Možda je rizik da ćete razviti ovisnost o lijeku [naziv lijeka] za Vas veći:

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

- **ako pušite**

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

Ako tijekom uzimanja lijeka [naziv lijeka] primijetite bilo koji od sljedećih znakova, to može značiti da ste razvili ovisnost:

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

- **imate potrebu uzimati više od preporučene doze**

- **možda imate osjećaj da morate nastaviti uzimati lijek, čak i kada Vam ne pomaže u ublažavanju <boli> <ili> <vrućice>**

- **primjenjujete lijek iz razloga zbog kojih Vam nije propisan, primjerice, „da ostanete smireni“ ili „da Vam pomogne zaspati“**

- više ste puta neuspješno pokušavali prestati uzimati lijek ili kontrolirati njegovu primjenu
- kada prestanete uzimati lijek osjećate se loše, a osjećate se bolje kad ga ponovno počnete uzimati („učinci ustezanja“).

Ako primijetite bilo koji od tih 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]“).

Ako postoji tekst kojim se određuje najdulje trajanje primjene, tom tekstu treba dodati sljedeći tekst, umjesto da ga se zamijeni.

[Naziv lijeka] treba primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma.

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

Centralna apneja u snu

Ako sličan tekst već nije unesen, preporučuju se sljedeće izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže kodein (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst je ~~precrtan~~).

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 koji je 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, buđenje noću zbog nedostatka zraka, teškoće s održavanjem kontinuiranog sna ili prekomjernu pospanost tijekom dana. Ako primijetite ili netko drugi primijeti da imate te simptome, obratite se svom liječniku. Liječnik može razmotriti smanjenje doze lijeka.

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

Hiperalgezija

Ako sličan tekst već nije unesen, preporučuju se sljedeće izmjene u informacijama o lijeku za fiksne kombinacije doza koje sadrže kodein (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst je ~~precrtan~~).

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

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

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku <ili> <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma tijekom <uzimanja> <primjene> lijeka [naziv lijeka]:

osjećate bol ili imate povećanu osjetljivost na bol (hiperalgezija) koja se ne smanjuje uz veću dozu Vašeg lijeka.

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

Interakcija lijeka s gabapentinoidima

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5

Potrebno je dodati sljedeću interakciju. Ako je identičan tekst već uključen u dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kao „Istodobna primjena lijeka < lijek > i [...], može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.“, novi predloženi tekst (tj. „gabapentinoida (gabapentin i pregabalin)“) može se dodati postojećoj rečenici. Ako identičan tekst kao u prethodnoj rečenici nije već 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 dovesti do pojačanog učinka na središnji živčani sustav (npr. izravno nakon „Pri istodobnoj primjeni lijeka < lijek > i drugih lijekova koji djeluju centralno, uključujući alkohol, potrebno je uzeti u obzir pojačani učinak na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8).“).

Istodobna primjena lijeka <lijek> i drugih depresora središnjeg živčanog sustava [...] i gabapentinoida (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Potrebno je dodati na postojeći popis s natuknicama u dijelu „Drugi 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 i boli uzrokovane oštećenjem živaca (neuropatska bol)

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

Pankreatitis i disfunkcija Oddijeva sfinktera

Sažetak opisa svojstava lijeka

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

- Dio 4.4

Poremećaji jetre i žuči

Kodein može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijeva sfinktera, čime se povećava rizik od pojave simptoma povezanih sa žučnim sustavom i pankreatitisa. Stoga se lijekovi koji sadrže kodein moraju 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, potrebno je zadržati postojeću učestalost.

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji probavnog sustava” s učestalošću „nepoznato”:

pankreatitis

ili za fiksne kombinacije doza u kojima je pankreatitis već naveden:

„pankreatitis, **uključujući** akutni **pankreatitis** u bolesnika koji su bili podvrgnuti kolecistektomiji”

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji jetre i žuči” s učestalošću „nepoznato”:

disfunkcija Oddijeva sfinktera

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Postojeći tekst predmetnog 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 prema leđima, mučninu, ako povraćate ili imate vrućicu jer to mogu biti simptomi povezani s upalom gušterače (pankreatitisom) i žučnim sustavom.

- Dio 4.

Ostale moguće nuspojave:

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Simptomi povezani s upalom gušterače (pankreatitisom) 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 prema leđima, mučnina, povraćanje ili vrućica.

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

Kounisov sindrom

Ako sličan tekst još nije unesen, preporučuju se sljedeće izmjene informacija o lijeku za fiksne kombinacije doza koje sadrže acetilsalicilatnu kiselinu (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst je ~~precrtan~~).

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

(...)

Zabilježeni su slučajevi Kounisova sindroma u bolesnika liječenih lijekovima koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu. Kounisov sindrom definiran je kao skup kardiovaskularnih simptoma koji su posljedica alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti koja je povezana sa suženjem koronarnih arterija i potencijalno može dovesti do infarkta miokarda.

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Srčani poremećaji” s učestalošću „nepoznato”:

Kounisov sindrom

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Kod primjene lijekova koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu prijavljeni su znakovi alergijske reakcije, uključujući probleme s disanjem, oticanje područja lica i vrata (angioedem) i bol u prsnom košu. Odmah prestanite uzimati [naziv lijeka] i obratite se svom liječniku ili zatražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od tih znakova.

- Dio 4.

Moguće nuspojave

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

Bol u prsnom košu, što može biti znak potencijalno ozbiljne alergijske reakcije koja se zove Kounisov sindrom.

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

Slučajno izlaganje i čuvanje na sigurnom i zaštićenom mjestu

Uputa o lijeku

- Dio 5.

Kako čuvati <naziv lijeka>

[...]

Potrebno je dodati sljedeće informacije. Ako postoji tekst o preporukama za čuvanje (npr. u pogledu temperature ili zaključanog prostora), 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 siječnju 2026.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15. ožujka 2026.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	14. svibnja 2026.