

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 kodein/ibuprofen, znanstveni zaključci su sljedeći:

- S obzirom na dostupne prijave slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i podatke iz literature o **riziku od ovisnosti o lijeku / zlouporabe lijeka**, te s obzirom na postojeća upozorenja u drugim informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže opioide kao što je tramadol, 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 navodima koji su već implementirani za druge opioide, te preporuke za uspostavljanjem strategije uporabe lijeka prije početka primjene kodeina kako bi se ograničilo trajanje liječenja.
- S obzirom na dostupne podatke iz literature o **centralnoj apneji u snu (engl. *central sleep apnoea*, CSA)** i mogućem učinku skupine opioida, potrebno je izmijeniti upozorenje u dijelu 4.4 kako bi se opisao rizik od centralne apneje u snu uz kodein.
- S obzirom na dostupne podatke iz literature o **hiperalgeziji**, smatra se potrebnim ažurirati dio 4.4 u sažetku opisa svojstava lijeka kako bi se upozorilo na rizik od hiperalgezije uz kodein.
- S obzirom na dostupne prijave slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i podatke iz literature za ibuprofen, uzročno-posljedična povezanost između kodeina/ibuprofena i **Kounisova sindroma** smatra se najmanje razumno mogućnošću te je u skladu s time potrebno ažurirati dio 4.8 u sažetku opisa svojstava lijeka, kao i upozorenje u dijelu 4.4.
- S obzirom na dostupne prijave slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet u vezi s rizicima od **intoksikacije u djece**, potrebno je na odgovarajući način ažurirati uputu o lijeku kako bi se istaknula potreba čuvanja fiksne kombinacije lijekova na sigurnom i zaštićenom mjestu.
- S obzirom na dostupne podatke iz literature o interakciji između opioida i gabapentnoida (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 navele **interakcije s gabapentinoidima**.
- S obzirom na dostupne podatke o **pankreatitisu / disfunkciji Oddijeva sfinktera** iz literature i spontanijih prijavi, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, uzročno-posljedična povezanost između kodeina i pankreatitisa / disfunkcije Oddijeva sfinktera smatra se najmanje razumno mogućnošću te je potrebno u skladu s tim ažurirati informacije o lijeku.

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 kodein/ibuprofen, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) kodein/ibuprofen 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 ~~preertan~~)>

Poremećaji uporabe opioda

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.2

Sljedeća napomena <u slučaju izdavanja recepta> primjenjuje se kada fiksna kombinacija može biti dostupna bez recepta.

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 <u slučaju izdavanja recepta> potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i, ako je potrebno, prilagodila doza. 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

Lijek [naziv lijeka] ne smije se koristiti dulje nego što je potrebno.

- Dio 4.4

Postojeće upozorenje treba izmijeniti kako slijedi (treba uzeti u obzir postojeći tekst u vezi s predmetnim upozorenjem):

Tolerancija i poremećaj uporabe opioda (zlouporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioda (engl. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioda kao što je [naziv lijeka]. Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do OUD-a. Viša doza i dulje trajanje liječenja opiodom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do predoziranja i/ili smrti.

Ozbiljni klinički ishodi, uključujući smrtne ishode, prijavljeni su u vezi sa zlouporabom i ovisnošću uz primjenu kombinacija kodeina/ibuprofena, posebno ako se uzimaju dulje vrijeme u većim dozama od preporučenih. Ishodi su uključivali prijave gastrointestinalnih perforacija, gastrointestinalnog krvarenja, teške anemije, zatajenja bubrega, renalne tubularne acidoze i teške hipokalemije povezane s komponentom ibuprofena.

Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom 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 te ozbiljnim ishodima. Bolesnicima je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate liječniku. Simptomi ustezanja, poput nemira i razdražljivosti mogu se pojaviti nakon prekida uzimanja lijeka.

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

- Dio 4.8

Sljedeći odjeljak treba dodati ispod tablice ili opisa sa sažetkom nuspojava:

Ovisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

Postojeći tekst o predmetnom upozorenju treba istaknuti kao upozorenje unutar okvira, a postojeći tekst treba uzeti u obzir kako slijedi.

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Tolerancija i ovisnost

Ovaj lijek sadrži kodein koji je opioidni lijek. Ponavljana primjena opioidnih lijekova može dovesti do toga da lijek bude manje učinkovit (naviknete se na njegove učinke, što je poznato kao tolerancija). Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] također može dovesti do ovisnosti i zlorabe lijeka, što pak može dovesti do po život opasnog predoziranja. Ako uzimate lijek <naziv lijeka> dulje od preporučenog vremena ili u većim dozama od preporučenih, **rizik od tih nuspojava može se povećati i također** ste pod rizikom od ozbiljnih oštećenja. ~~To uključuje ozbiljna oštećenja~~ želuca/crijeva i bubrega kao i vrlo niske razine kalija u krvi, što može biti smrtonosno (vidjeti dio 4).

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

Rizik od razvoja ovisnosti razlikuje se od osobe do osobe. Možete imati veći rizik da postanete ovisni o lijeku [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 ilegalnim drogama („ovisnost“)

– pušač

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

Ako tijekom uzimanja lijeka [naziv lijeka] primijetite bilo koji od sljedećih znakova, to bi mogao biti znak da ste razvili ovisnost:

- imate potrebu uzimati lijek dulje nego što Vam je to preporučio liječnik**
- imate potrebu uzeti više od preporučene doze**
- možda imate osjećaj da trebate nastaviti uzimati lijek, čak i ako Vam ne pomaže ublažiti bol**
- primjenjujete lijek iz razloga zbog kojih Vam nije propisan, na primjer, „da ostanete smireni” ili „da Vam pomogne zaspati”**
- više ste puta neuspješno pokušali prestati uzimati lijek ili kontrolirati njegovu primjenu**
- kad prestanete uzimati lijek, osjećate se loše, a kad ga ponovno počnete uzimati, osjećate se bolje („učinci ustezanja”)**

Ako primijetite bilo koji od ovih znakova, obratite se liječniku kako biste razgovarali o najboljem načinu liječenja za Vas, uključujući i kada je prikladno prestati uzimati lijeka i kako ga prestati uzimati na siguran način (pogledajte dio 3. „Ako prestanete uzimati [naziv lijeka] ”.

- Dio 3.

3. Kako uzimati [naziv lijeka]

Sljedeća napomena <Ako Vam je propisan [naziv lijeka],> primjenjuje se kada fiksna kombinacija može biti dostupna bez recepta.

<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...>

<Ako Vam je [naziv lijeka] propisan,>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 lijek [naziv lijeka] ”).

Centralna apneja u snu

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

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

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

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

[Naziv lijeka] može uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem poput apneje u snu (prekidi disanja tijekom spavanja) i hipoksemije povezane sa spavanjem (niske razine kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati prekide disanja tijekom spavanja, buđenje noću zbog nedostatka zraka, teškoće s održavanjem neprekinutosti sna ili prekomjernu omamljenost tijekom dana. Ako Vi ili neka druga osoba opazite te simptome, obratite se liječniku. Vaš liječnik može razmotriti smanjenje doze lijeka.

Hiperalgezija

Ako sličan tekst nije već implementiran, preporučuju se sljedeće izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže kodein/ibuprofen (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 povećanu dozu kodeina nije zadovoljavajuća, potrebno je razmotriti mogućnost hiperalgezije izazvane opioidom. Može biti indicirano smanjenje doze ili ponovna procjena liječenja.

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <, > <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije nego <uzmete> <primijenite> [naziv lijeka]

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

Kounisov sindrom

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

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

(...)

Slučajevi Kounisova sindroma prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekovima koji sadrže ibuprofen kao što je [naziv lijeka]. Kounisov sindrom je definiran kao skup kardiovaskularnih simptoma uslijed alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti koja je povezana sa suženjem koronarnih arterija i potencijalno može dovesti do infarkta miokarda.

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je 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]

Znakovi alergijske reakcije na ovaj lijek, uključujući probleme s disanjem, oticanje područja lica i vrata (angioedem) i bol u prsnom košu prijavljeni su uz ibuprofen. Odmah prestanite uzimati [naziv lijeka] i potražite liječničku ili hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od ovih znakova.

- Dio 4.

Moguće nuspojave

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

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

Slučajna izloženost i čuvanje na sigurnom i zaštićenom mjestu

Uputa o lijeku

- Dio 5.

Kako čuvati <naziv lijeka>

[...]

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

Ovaj 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.

Interakcije lijek-lijek s gabapentinoidima

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5

Treba dodati interakciju kako slijedi. Ako je identičan tekst već uključen u dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kao „Istodobna primjena <lijeka> s [...] može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.”, novi predloženi tekst (tj. „gabapentinoidi (gabapentin i pregabalin)”) može se dodati postojećoj rečenici. Ako u dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka već nije uključen identičan tekst kao u prethodnoj rečenici, nova predložena rečenica može se dodati izravno nakon postojećeg teksta o interakciji s drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, a koji bi mogli dovesti do pojačanog učinka na središnji živčani sustav (npr. izravno nakon „Pri istodobnoj primjeni <lijeka> i drugih lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav, uključujući alkohol, potrebno je uzeti u obzir pojačani učinak na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8).”).

Istodobna primjena <lijeka> s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava [...] i gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Dodati postojećim 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 ili boli uzrokovane oštećenjem živaca (neuropatska bol)

Poremećaji jetre i žuči, pankreatitis i disfunkcija Oddijeva sfinktera

Sažetak opisa svojstava lijeka

Postojeći tekst o predmetnom upozorenju treba zamijeniti sljedećim tekstom koji treba istaknuti podebljanim i podcrtanim slovima 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 kodein/ibuprofen mora primjenjivati oprezno 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 potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji probavnog sustava” s učestalošću „nepoznato”:

pankreatitis

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 o predmetnom upozorenju treba zamijeniti sljedećim tekstom koji treba istaknuti podebljanim i podcrtanim slovima prema potrebi.

Upozorenja i mjere opreza

[...]

Obratite se liječniku ako osjetite jaku bol u gornjem dijelu trbuha koja se može širiti u leđa, mučninu, ako povraćate ili imate vrućicu jer bi to mogli 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.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDha u srpnju 2024.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	8. rujna 2024.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	7. studenog 2024.