

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/paracetamol, znanstveni zaključci su sljedeći:

- a) S obzirom na dostupne podatke iz literature i spontanijh prijava o **interakciji opioida i gabapentinoida** (gabapentin i pregabalin) te uzimajući u obzir postojeća upozorenja u informacijama o lijeku za druge lijekove koji sadrže opioide, potrebno je ažurirati dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se navela interakcija s gabapentinoidima.
- b) S obzirom na podatke o **disfunkciji Oddijevog sfinktera** dostupne iz literature i spontanijh prijava te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, smatra se da je uzročno-posljedična povezanost između kodeina/paracetamola i disfunkcije Oddijevog sfinktera barem razumna mogućnost. Stoga je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku i ažurirati dijelove 4.4 i 4.8.
- c) S obzirom na dostupne podatke iz literature o **hiperalgeziji** i uzimajući u obzir postojeća upozorenja u informacijama o lijeku za druge lijekove koji sadrže opioide kao što su kodein, morfin i kodein/ibuprofen, smatra se potrebnim ažurirati dio 4.4 kako bi se upozorilo na rizik od pojave hiperalgezije kod primjene kodeina.
- d) S obzirom na dostupne podatke iz literature o **centralnoj apneji u snu (engl. central sleep apnoea, CSA)** i potencijalnom učinku terapijske skupine opioida, upozorenje u dijelu 4.4 treba izmijeniti kako bi se opisao rizik od centralne apneje u snu kod primjene kodeina.
- e) S obzirom na dostupne podatke iz literature o **riziku od poremećaja uporabe opioida (engl. opioid use disorder, OUD)** i uzimajući u obzir postojeća upozorenja u informacijama o lijeku za druge lijekove koji sadrže opioide, kao što su kodein, tramadol i kodein/ibuprofen, 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 kao i dodavanjem preporuka za uspostavu strategije liječenja prije nego što se započne s primjenom kodeina kako bi se ograničilo trajanje liječenja.
- f) S obzirom na podatke o riziku od **slučajne izloženosti (intoksikacija u djece)** dostupne iz literature i spontanijh prijava, uputu o lijeku potrebno je izmijeniti u skladu s time kako bi se istaknula potreba za čuvanjem lijeka na sigurnom i zaštićenom mjestu.

PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže kodein/paracetamol.

Uputa o lijeku ažurira se u skladu s time.

U dio 2. upute o lijeku dodaje se **upozorenje u crnom okviru** o prirodi lijeka koji sadrži opioid i o riziku od razvoja ovisnosti, u skladu s upozorenjem nedavno prihvaćenim za kodein kao monokomponentu u PSUSA postupku (PSUSA/00000843/202501).

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

a. Interakcija lijek-lijek s gabapentinoidima

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.5

Interakciju treba dodati kako slijedi:

Ako je identičan tekst već uključen u dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka i glasi „Istodobna primjena <lijeka> s [...] može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.“, postojećoj se rečenici može dodati novi predloženi tekst (tj. „gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin)“). Ako taj tekst nije već uključen u dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka, nova predložena rečenica može se dodati odmah nakon bilo kojeg postojećeg teksta o interakciji s drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, a koji bi mogli dovesti do pojačanog učinka na SŽS.

Upućivanje na dio 4.4 treba uključiti samo ako je interakcija koja dovodi do aditivnog učinka na SŽS i respiratorne depresije opisana i u dijelu 4.4. Ne predlaže se novi tekst u dijelu 4.4.

Istodobna primjena lijeka <lijek> s 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 postojećem popisu s točkama nabiranja 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 za nuspojave 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)**

b. Disfunkcija Oddijevog sfinktera i poremećaji jetre i žuči

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Postojeći tekst dotičnog upozorenja treba zamijeniti sljedećim tekstom koji je podebljan i podcrtan kako je odgovarajuće.

Poremećaji jetre i žuči

Kodein može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijevog sfinktera čime se povećava rizik od pojave simptoma povezanih sa žučnim sustavom i pankreatitisom. Stoga se kodein/paracetamol mora primjenjivati oprezno u bolesnika s pankreatitisom i bolestima žučnog sustava.

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji jetre i žuči“ uz učestalost „nepoznato“.

Ako je nuspojava „disfunkcija Oddijevog sfinktera“ već uključena u dio 4.8 uz drugu učestalost, tu je postojeću učestalost potrebno zadržati.

disfunkcija Oddijevog sfinktera

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Postojeći tekst dotičnog upozorenja treba zamijeniti sljedećim tekstom koji je podebljan i podcrtan kako je odgovarajuće.

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)

problem koji zahvaća zalistak u crijevima (disfunkcija Oddijevog sfinktera)

c. Hiperalegezija

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Ako sličan tekst još nije usvojen, za lijekove koji sadrže kombinaciju kodein/paracetamol preporučuje se informacije o lijeku ažurirati sljedećim:

Kao i kod drugih opioda, u slučaju da kontrola boli kao odgovor na povećanu dozu kodeina nije zadovoljavajuća, potrebno je razmotriti mogućnost hiperalegezije izazvane opioidom. Može biti indicirano smanjenje doze ili ponovna procjena liječenja.

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

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

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

d. Poremećaji disanja povezani sa spavanjem uključujući centralnu apneju u snu

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Tekst u nastavku treba se nalaziti odvojeno, bez obzira na već postojeću informaciju o respiratornoj depresiji spomenutoj u odlomku „Rizici povezani s istodobnom primjenom sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini i povezani lijekovi“.

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 uzeti u obzir 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 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.

e. Poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD)

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, 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

Tamo gdje postoji tekst koji određuje najdulje trajanje primjene, potrebno je umjesto zamjene već postojećeg teksta dodati sljedeće:

Liječenje treba trajati što je kraće moguće, a ako se ne postigne učinkovito ublažavanje boli savjetuje se da bolesnik/njegovatelj zatraži mišljenje liječnika.

- Dio 4.4

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

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. 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. Bolesnicima je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate 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 uzimanih opioda 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

Ispod tablice ili opisa koji sažima nuspojave potrebno je dodati sljedeći odlomak:

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 opiodom (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

Postojeći tekst dotičnog upozorenja treba zamijeniti sljedećim tekstom koji je podebljan i podcrtan kako je odgovarajuće.

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Tolerancija i ovisnost

<u>Ovaj lijek sadrži kodein koji je opiodni lijek. Kodein može uzrokovati ovisnost.</u>
--

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 zlouporabe lijeka, što pak može dovesti do po život opasnog predoziranja. Viša doza i dulje trajanje primjene mogu povećati rizik od tih nuspojava.

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 zloupotrebljavali 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]

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

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]”).

Tamo gdje postoji tekst koji određuje najdulje trajanje primjene, potrebno je umjesto zamjene već postojećeg teksta dodati sljedeće:

[Naziv lijeka] treba primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma. Ako se tijekom primjene lijeka ne postigne učinkovito ublažavanje bola, potrebno je potražiti savjet liječnika.

f. Slučajna izloženost i čuvanje na sigurnom i zaštićenom mjestu

Uputa o lijeku:

- Dio 5.

Kako čuvati <naziv lijeka>

[...]

Potrebno je dodati ove informacije: Ako već postoji tekst koji se odnosi na preporuke za čuvanje (npr. u pogledu temperature ili zaključanog prostora), novi tekst treba dodati neposredno iznad ili neposredno ispod postojećih informacija kako je odgovarajuće.

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.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenome 2025.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	28. prosinca 2025.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	26. veljače 2026.