

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a bukliczin / kodein / paracetamol, acetilszalicilsav / kodein / paracetamol, koffein / kodein / paracetamol hatóanyag kombinációkra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

- a) Az opioidhasználati zavar kockázatáról az irodalomban és a spontán jelentésekben rendelkezésre álló adatok, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmus és az egyéb opioidtartalmú termékek terméktájékoztatóiban található figyelmeztetések figyelembevételével indokolt az alkalmazási előírás 4.2., 4.4. és 4.8. pontjának frissítése a kábítószer-függőség/kábítószer-visszaélés kockázatára vonatkozó címkézés megerősítése érdekében az opioidhasználati zavar negatív következményeinek és kockázati tényezőinek hozzáadásával, valamint a kezelés időtartamának korlátozása érdekében.
- b) A hiperalgémia kockázatáról rendelkezésre álló adatok, valamint az egyéb opioidtartalmú termékek kísérőirataiban található meglévő figyelmeztetések figyelembevételével indokolt az alkalmazási előírás 4.4. pontjának a kodeinnel járó hiperalgémia kockázatára vonatkozó figyelmeztetéssel való kiegészítése.
- c) A központi alvási apnoe kockázatával és az opioidok lehetséges osztályhatásáról rendelkezésre álló adatok figyelembevételével a kodeinnel járó központi alvási apnoe kockázatára vonatkozó figyelmeztetést módosítani kell az alkalmazási előírás 4.4. pontjában.
- d) Az opioidok és a gabapentinoidok (gabapentin és pregabalin) közötti kölcsönhatásról rendelkezésre álló szakirodalmi adatok, valamint az opioid tartalmú termékek egyéb kísérőirataiban található figyelmeztetések figyelembevételével indokolt az alkalmazási előírás 4.5. pontjának frissítése, hogy az tükrözze a gabapentinoidokkal való kölcsönhatásokat.
- e) A kodeinre vonatkozó, forgalomba hozatal után jelentett esetek és irodalmi adatok fényében a fix dózisú kombinációk és a hasnyálmirigy-gyulladás/Oddi-záróizom diszfunkció közötti ok-okozati összefüggés legalábbí ésszerű valószínűségnek tekinthető, és az alkalmazási előírás 4.8. pontját ennek megfelelően frissíteni kell, a 4.4. pontban található figyelmeztetéssel együtt.
- f) A véletlen expozíció (gyermekkorú mérgezés) kockázatairól rendelkezésre álló, forgalomba hozatal utáni esetjelentések fényében a beteg tájékoztatást módosítani kell, kiemelve a termék biztonságos és védett helyen történő tárolásának szükségességét.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A bukliczin / kodein / paracetamol, acetilszalicilsav / kodein / paracetamol, koffein / kodein / paracetamol kombinációkra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a bukliczin / kodein / paracetamol, acetilszalicilsav / kodein / paracetamol, koffein / kodein / paracetamol hatóanyag kombinációkat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják. A CMDh a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Opioidhasználati zavar

Alkalmazási előírás

- 4.2. pont

Az alkalmazás módja

...

A kezelési célok és a kezelés leállítása

A [termék neve]-vel történő kezelés megkezdése előtt a beteggel közösen meg kell állapodni egy kezelési stratégiában, beleértve a kezelés időtartamát és a kezelési célokat, valamint a kezelés befejezésére vonatkozó tervet, a fájdalomcsillapítási irányelveknek megfelelően. A kezelés során az orvos és beteg közt gyakori kapcsolattartás szükséges, hogy felmérjék a kezelés folytatásának szükségességét, mérlegeljék a leállítását és szükség esetén módosítsák az adagot. Amikor a betegnek már nincs szüksége kodeinnel történő kezelésre, tanácsos lehet az adagot fokozatosan csökkenteni a megvonási tünetek megelőzése érdekében. Megfelelő fájdalomcsillapítás hiányában figyelembe kell venni a hiperalgézia, a tolerancia és az alapbetegség progressziójának lehetőségét (lásd 4.4 pont).

A kezelés időtartama

A kezelés időtartamára vonatkozóan a következő szöveget kell hozzáadni. Amennyiben szigorúbb megfogalmazás határozza meg a kezelés maximális időtartamát, azt meg kell tartani.

A kezelés időtartamának a lehető legrövidebbnek kell lennie, és ha nem érhető el hatékony fájdalomcsillapítás, a betegeknek/gondozóiknak javasolni kell, hogy forduljanak orvoshoz.

- 4.4. pont

A meglévő figyelmeztetést a következőképpen kell módosítani (a figyelmeztetés meglévő szövegét a következő bekezdéssel kell helyettesíteni, kivéve az erre a kockázatra vonatkozó további jóváhagyott figyelmeztetéseket, pl. a súlyos klinikai kimenetelre vonatkozóakat, amelyeket meg kell tartani):

Tolerancia és opioidhasználati zavar (abúzus és függőség)

Tolerancia, fizikai és pszichológiai függőség, valamint opioidhasználati zavar (OUD) alakulhat ki opioidok, például a [termék neve] ismételt alkalmazása esetén. A [termék neve] ismételt használata OUD-hoz vezethet. A nagyobb dózisos és hosszabb időtartamú opioid-kezelés növelheti az OUD kialakulásának kockázatát. A(z) [termék neve] visszaéléses vagy szándékos helytelen használata túladagoláshoz és/vagy halálhoz vezethet. A szerhasználattal kapcsolatos zavarok (OUD) kialakulásának kockázata fokozott azoknál a betegeknél, akiknek személyes vagy családi kórtörténetében (szülők vagy testvérek) szerepel szerhasználattal kapcsolatos zavar (beleértve az alkoholhasználati zavart is), a jelenlegi dohányfogyasztóknál, vagy azoknál a betegeknél, akiknek személyes kórtörténetében más mentális egészségügyi zavarok (pl. súlyos depresszió, szorongásos és személyiségzavarok) szerepelnek.

A [termék neve]-vel történő kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt a beteggel meg

kell egyezni a kezelési célokban és a leállítási tervben (lásd 4.2 pont). A kezelés előtt és alatt a beteget tájékoztatni kell az opioidhasználati zavar (OUD) kockázatairól és jeleiről is. Ha ezek a jelek jelentkeznek, a betegeket figyelmeztetni kell, hogy forduljanak orvosukhoz.

A betegeknél monitorozni kell a drogkereső viselkedés jeleit (pl. túl korai újratöltési kérések). Ez magában foglalja az egyidejűleg szedett opioidok és pszichoaktív szerek (például benzodiazepinek) felülvizsgálatát. Az OUD jeleit és tüneteit mutató betegeknél fontolóra kell venni egy függőségi szakemberrel való konzultációt.

- 4.8. pont

A mellékhatásokat összefoglaló táblázat vagy leírás alá a következő bekezdést kell beilleszteni:

Gyógyszerfüggőség

A(z) [termék neve] ismételt használata gyógyszerfüggőséghez vezethet, még terápiás dózisok esetén is. A gyógyszerfüggőség kockázata a beteg egyéni kockázati tényezőitől, az adagolástól és az opioid-kezelés időtartamától függően változhat (lásd 4.4 pont).

Betegtájékoztató

A vonatkozó figyelmeztetés meglévő szövegét a következő, félkövérrel kiemelt és szükség szerint aláhúzott szöveggel kell helyettesíteni.

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tolerancia, függőség és addikció

Ez a gyógyszer kodeint tartalmaz, ami egy opioid gyógyszer. Függőséget és/vagy addikciót okozhat.

Az opioidok ismételt használata a gyógyszer hatékonyságának csökkenéséhez vezethet (megszokás alakul ki, ezt toleranciának nevezzük). A(z) [termék neve] ismételt használata függőséghez, visszaéléshez és addikcióhoz is vezethet, ami életveszélyes túladagoláshoz vezethet. Ezen mellékhatások kockázata a nagyobb adaggal és a hosszabb ideig tartó alkalmazással fokozódhat.

A függőség vagy addikció azt az érzést keltheti önben, hogy már nem tudja kontrollálni, mennyi gyógyszert kell bevennie, vagy milyen gyakran.

A függőség vagy az addikció kialakulásának kockázata személyenként változó. Nagyobb lehet a kockázata annak, hogy fizikai függőség vagy addikció alakul ki önnél a(z) [termék neve]-től, ha:

- Ön vagy bárki a családjában visszaélt már alkohollal, vényköteles gyógyszerekkel vagy tiltott kábítószerekkel, illetve fennált valaha ezekkel függősége („addikció”).

- Dohányzik.

- Voltak már hangulatzavarai (depresszió, szorongás vagy személyiségzavar), vagy más mentális betegség miatt pszichiáter kezelte.

Ha a(z) [termék neve] szedése alatt az alábbi tünetek bármelyikét észleli, az annak a jele lehet, hogy függővé vált vagy addikció alakult ki önnél:

- Hosszabb ideig kell szednie a gyógyszert, mint amennyit az orvosa javasolt.

- Többet kell bevennie az ajánlott adagnál.

- Úgy érezheti, hogy folytatnia kell a gyógyszer szedését, még akkor is, ha az nem enyhíti a fájdalmát.

- A gyógyszert nem az előírt okból használja, hanem például „hogyan megnyugodjon” vagy „alvássegítő” célból.

- Többször is sikertelenül próbált leszokni a gyógyszer szedéséről, vagy kontroll alatt tartani a használatát.

- Amikor abbahagyja a gyógyszer szedését, rosszul érzi magát, majd a gyógyszer újbóli szedése után jobban érzi magát („megvonási tünetek”).

Ha ezen tünetek bármelyikét észleli, forduljon orvosához, hogy megbeszélje az Ön számára legmegfelelőbb kezelési módot, beleértve azt is, hogy mikor helyénvaló leállítani a szedését, és hogyan lehet biztonságosan leállítani (lásd 3. pont, Ha idő előtt abbahagyja a(z) [termék neve] szedését).

- 3. pont

3. Hogyan kell szedni a [termék neve]-t

<Ezt a gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa <vagy gyógyszerésze> által elmondottaknak megfelelően <szedje> <alkalmazza>. Ha nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg <kezelőorvosát> <vagy> <gyógyszerészét>.>

<Az ajánlott adag...>

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy mire számíthat a(z) [termék neve] szedése során, mikor és mennyi ideig kell szednie, mikor kell orvoshoz fordulnia, és mikor kell abbahagynia a szedését (lásd még a „Ha idő előtt abbahagyja a(z) [termék neve] szedését” című részt).

A kezelés időtartamára vonatkozóan a következő szöveget kell hozzáadni. Amennyiben szigorúbb megfogalmazás van a kezelés maximális időtartamára vonatkozóan, azt meg kell tartani.

A [Termék neve] készítményt a tünetek enyhítéséhez szükséges legrövidebb ideig kell alkalmazni. Ha a gyógyszer szedése alatt nem érhető el hatékony fájdalomcsillapítás, forduljon orvoshoz.

Hiperalgézia

Alkalmazási előírás

- 4.4. pont

Amennyiben még nem került bevezetésre hasonló megfogalmazás, a termékinformációk következő módosításai ajánlottak:

Más opioidokhoz hasonlóan, ha elégtelen a fájdalomcsillapítás-hatás a kodein dózisének emelése esetén, mérlegelni kell az opioid által kiváltott hiperalgézia lehetőségét. Dóziscsökkentés vagy a kezelés felülvizsgálata válhat szükségessé.

Betegtájékoztató

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha a <termék neve> <szedése> <használata> során az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- **Fájdalmat vagy fokozott fájdalomérzékenységet (hiperalgéziát) tapasztal, amely nem reagál a gyógyszer magasabb adagjára.**

Központi alvási apnoe

Amennyiben még nem került bevezetésre hasonló megfogalmazás, a termékinformációk következő módosításai ajánlottak:

Alkalmazási előírás

- 4.4. pont

Alvással kapcsolatos légzési rendellenességek

Az opioidok alvással összefüggő légzési rendellenességeket okozhatnak, beleértve a központi alvási apnoét (CSA) és az alvással összefüggő hipoxémiát. Az opioidok használata dóziszfüggő módon növeli a CSA kockázatát . CSA -ban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a teljes opioid adag csökkentését.

Betegtájékoztató

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Alvással kapcsolatos légzési rendellenességek

A [Termék neve] alvással összefüggő légzési rendellenességeket, például alvási apnoét (légzési szünet alvás közben) és alvással összefüggő hipoxémiát (alacsony oxigénszint a vérben) okozhat. A tünetek közé tartozhatnak az alvás közbeni légzésszünetek, a légszomj miatti éjszakai ébredés, az alvás fenntartásának nehézségei vagy a nappali túlzott álmoság. Ha Ön vagy más személy ezeket a tüneteket észleli, forduljon orvosához. Orvosa mérlegelheti az adag csökkentését.

Gyógyszerkölcsonhatás gabapentinoiddal

Alkalmazási előírás

- 4.5. pont

Egy interakciót kell hozzáadni a következőképpen:

Ha az alkalmazási előírás 4.5. pontjában már szerepel azonos szöveg, mint például „A < termék > egyidejű alkalmazása [...] légzésdepressziót, hipotenziót, mély szedációt, kómát vagy halált okozhat...”, az új javasolt szöveg (azaz „ gabapentinoidek (gabapentin és pregabalin)”) hozzáadható a meglévő mondathoz. Ha ez a szöveg még nem szerepel az alkalmazási előírás 4.5. pontjában, az új javasolt mondat közvetlenül a központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel való kölcsönhatásról szóló, a központi idegrendszeri hatások fokozódását eredményező meglévő szöveg után illeszthető be.

A 4.4. pontra csak akkor kell hivatkozni, ha az additív központi idegrendszeri hatást és légzésdepressziót eredményező kölcsönhatást a 4.4. pontban is leírják. A 4.4. ponthoz nem javasolnak új szöveget.

A <termék neve> és gabapentinoidek (gabapentin és pregabalin) egyidejű alkalmazása légzésdepressziót, hipotenziót, mély szedációt, kómát vagy halált okozhat (lásd 4.4 pont).

Betegtájékoztató

- 2. pont

Egy meglévő felsorolásponthoz kell hozzáadni az „Egyéb gyógyszerek és <termék neve>” részben (pl. a következő alcímmel: „Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről” (vagy hasonló), vagy „A mellékhatások kockázata megnő, ha szedi” (vagy hasonló).)

Egyéb gyógyszerek és a [termék neve]

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- Gabapentin vagy pregabalin epilepszia vagy idegproblémák okozta fájdalom (neuropátiás fájdalom) kezelésére

Oddi-szfinkter diszfunkciója és hepatobiliáris rendellenességek

Alkalmazási előírás

- 4.4. pont

A következő figyelmeztetést kell hozzáadni:

A vonatkozó figyelmeztetés meglévő szövegét a következő, félkövérrel kiemelt és szükség szerint aláhúzott szöveggel kell helyettesíteni.

Máj- és epebetegségek

A kodein az Oddi-szfinkter működési zavarát és görcsét okozhatja, fokozva az epeúti tünetek és a hasnyálmirigy-gyulladás kockázatát. Ezért a <termék neve>-t óvatosan kell alkalmazni hasnyálmirigy-gyulladásban és epeúti betegségekben szenvedő betegeknél.

- 4.8. pont

Ha a „hasnyálmirigy-gyulladás” és az „Oddi-szfinkter diszfunkciója” nevű mellékhatások már szerepelnek a 4.8 pontban más gyakorisággal, akkor a meglévő gyakoriságot kell megtartani.

A következő mellékhatást kell hozzáadni az Emésztőrendszeri betegségek és tünetek szervrendszeri besorolása alá „nem ismert” gyakorisággal:

hasnyálmirigy-gyulladás

vagy ahol a hasnyálmirigy-gyulladás már szerepel a listán olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében epehólyag-eltávolítás szerepel:

hasnyálmirigy-gyulladás, beleértve az akut hasnyálmirigy-gyulladást olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében kolecisztektómia szerepelt

A következő mellékhatást kell hozzáadni a Máj- és epebetegségek szervrendszeri besorolása (SOC) alá „nem ismert” gyakorisággal:

Oddi-szfinkter diszfunkció

Betegájékoztató

- 2. pont

A vonatkozó figyelmeztetés meglévő szövegét a következő, félkövérrel kiemelt és szükség szerint aláhúzott szöveggel kell helyettesíteni.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

[...]

Forduljon orvosához, ha súlyos felhasi fájdalmat tapasztal, amely esetleg a hátra sugárzik, hányingert, hányást vagy lázat tapasztal, mivel ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) és az epeúti rendszert érintő gyulladás tünetei lehetnek.

- 4. pont

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg)

A hasnyálmirigy-gyulladással (pankreatitisz) és az epeúti rendszer gyulladásával (a bélben lévő billentyűt érintő probléma, az Oddi-záróizom működési zavara) összefüggő tünetek, pl. súlyos felhasi fájdalom, amely esetleg a hátra sugárzik, hányinger, hányás vagy láz.

Véletlen expozíció és tárolás biztonságos helyen

Betegájékoztató

- 5. szakasz.

Hol kell tárolni a(z) <termék neve>-t?

[...]

A következő információkat kell hozzáadni. Ha van meglévő szöveg a tárolási ajánlásokkal kapcsolatban (pl. a hőmérsékletre vagy a zárt térre vonatkozóan), akkor ennek megfelelően az új szöveget közvetlenül a meglévő információk fölé vagy alá kell beilleszteni.

A gyógyszer biztonságos helyen, mások számára hozzá nem férhető módon tárolja. Súlyos ártalmat, sőt halált is okozhat olyan személyeknél, akik számára ezt a készítményt nem írták fel.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2026. márciusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2026. május 10.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2026. július 9.