

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a kodein/ibuprofénre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

- Tekintettel a forgalomba hozatal után rendelkezésre álló, a **gyógyszerfüggőség/gyógyszerabúzus** kockázatáról szóló esetjelentésekre és a szakirodalomban elérhető adatokra, valamint figyelembe véve az egyéb opioid-tartalmú gyógyszerek – például a tramadol – kísérlőirataiban meglévő figyelmeztetéseket, indokolt a kodein/ibuprofén tartalmazó gyógyszerek alkalmazási előírásának 4.2, 4.4 és 4.8 pontjainak frissítése, a gyógyszerfüggőség/gyógyszerabúzus kockázatára vonatkozó figyelmeztetés megerősítésének érdekében, az opioidalkalmazási zavar negatív következményeinek és az azonosított kockázati tényezőknek a feltüntetésével, a más opioidok esetében már alkalmazott megfogalmazásoknak megfelelően, valamint azzal az ajánlással, hogy a kezelés időtartamának korlátozása érdekében a kodein alkalmazásának elkezdése előtt gyógyszerelési stratégiát kell kialakítani.
- A **centrális alvási apnoé (CSA)** vonatkozóan a szakirodalomból rendelkezésre álló adatok és az opioidok lehetséges csoporthatása alapján, a 4.4 pontban fel kell tüntetni egy figyelmeztetést a kodeinnel kapcsolatos centrális alvási apnoe kockázatának leírására.
- A **hyperalgesia** vonatkozóan a szakirodalomból rendelkezésre álló adatok alapján az alkalmazási előírás 4.4 pontjának frissítése indokolt, a kodein alkalmazásával összefüggésben kialakuló hyperalgesia kockázatára való figyelmeztetés érdekében.
- Az ibuprofénre vonatkozóan a forgalomba hozatal követően bejelentett esetekből és a szakirodalomból rendelkezésre álló adatok alapján legalább elméletileg fennáll a lehetséges annak, hogy ok okozati összefüggés van a kodein/ibuprofén alkalmazása és a **Kounis-szindróma** kialakulása között, és az alkalmazási előírás 4.8 pontját ennek megfelelően frissíteni kell és fel kell tüntetni a figyelmeztetést a 4.4 pontban.
- A **gyermekkorai mérgezés** kockázatáról szóló forgalomba hozatal követő bejelentett esetek alapján a beteg tájékoztatást ennek megfelelően módosítani kell annak hangsúlyozása érdekében, hogy a kodein és ibuprofén fix kombinációját tartalmazó készítményeket biztonságos és elzárt helyen kell tárolni.
- Tekintettel az opioidok és a gabapentinoidok (gabapentin és pregabalin) közötti kölcsönhatásra vonatkozó, a szakirodalomból rendelkezésre álló adatokra, valamint figyelembe véve az opioid-tartalmú egyéb készítmények kísérlőirataiban szereplő figyelmeztetéseket, indokolt a kodein/ibuprofén tartalmazó gyógyszerek alkalmazási előírásának 4.5 pontjának módosítása a gabapentinoidokkal való kölcsönhatások feltüntetése céljából.
- Tekintettel a **pancreatitisre/az Oddi-sphincter diszfunkciójára** vonatkozó, a szakirodalomból rendelkezésre álló adatokra és a spontán bejelentésekre, beleértve egyes esetekben a szoros időbeli összefüggést, és tekintettel a kézenfekvő hatásmechanizmusra, legalább elméletileg fennáll a lehetségsége annak, hogy ok okozati összefüggés van a kodein alkalmazása és a hasnyálmirigy-gyulladás/Oddi-sphincter működési zavara között, és a kísérlőiratokat ennek megfelelően módosítani kell.

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

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A kodein/ibuprofénre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a kodein/ibuprofén hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérlőiratokat 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)>

Opioidalkalmazási zavar

Alkalmazási előírás

- 4.2 pont

Az <– orvosi rendelvényre történő felírás esetén –> megjegyzés akkor alkalmazandó, ha a kodein és ibuprofén fix kombinációját tartalmazó készítmény orvosi rendelvény nélkül kapható.

Az alkalmazás módja

...

A kezelés céljai és a kezelés leállítása

A(z) {gyógyszer neve}-kezelés megkezdése előtt a beteggel egyeztetni kell a kezelési stratégiát, amely magában foglalja a kezelés időtartamát és céljait, valamint a kezelés leállításának tervét, a fájdalomcsillapításról szóló ajánlásoknak megfelelően. A kezelés során <– orvosi rendelvényre történő felírás esetén –> az orvosnak és a betegnek rendszeresen kapcsolatot kell tartania, hogy felmérjék a kezelés folytatásának szükségességét, mérlegeljék a kezelés leállítását, és szükség esetén módosítsák az adagolást. Ha a betegnek már nincs szüksége a kodein-kezelésre, ajánlott a dózis fokozatos csökkentése az elvonási tünetek megelőzése érdekében. Ha a fájdalomcsillapító hatás nem kielégítő, mérlegelni kell a hyperalgesia, a tolerancia és az alapbetegség progressziójának lehetőségét (lásd 4.4 pont).

A kezelés időtartama

A(z) {gyógyszer neve}-t nem szabad a szükségesnél hosszabb ideig alkalmazni.

- 4.4 pont

A meglévő figyelmeztetést a következőképpen kell módosítani (az érintett figyelmeztetés meglévő szövegét figyelembe kell venni):

Tolerancia és opioidalkalmazási zavar (gyógyszerabúzus és gyógyszerfüggőség)

Az opioidok, például a(z) {gyógyszer neve} ismétlődő alkalmazásakor tolerancia, fizikai és pszichés függőség (dependencia) és opioidalkalmazási zavar (Opioid Use Disorder, OUD) alakulhat ki. A(z) {gyógyszer neve} ismétlődő alkalmazása OUD-hez vezethet. Az opioid nagyobb dózisa és a kezelés hosszabb időtartama növelheti az OUD kialakulásának kockázatát. A(z) {gyógyszer neve} készítménnyel való visszaélés (abúzus) vagy szándékos helytelen használat túladagolást és/vagy halált okozhat.

A kodein/ibuprofén kombinációkkal való gyógyszerabúzus és gyógyszerfüggőség kapcsán súlyos klinikai kimenetelű esetekről, köztük halálesetekről számoltak be, különösen, ha a javasoltnál nagyobb adagokban, hosszabb ideig szedték. Ezek között szerepeltek gastrointestinalis perforációkról gastrointestinalis vérzésekről, súlyos anaemiáról, veseelégtelenségről, renalis tubularis acidosisról és súlyos hypokalaemiáról szóló jelentések az ibuprofén hatóanyaggal összefüggésben.

Az OUD kialakulásának kockázata fokozott azoknál a betegeknél, akiknek személyes vagy családi (szülők vagy testvérek) anamnézisében szerepelnek szerhasználatból fakadó zavarok (beleértve az alkoholizmust is), akik aktuálisan dohányoznak, vagy azoknál a betegeknél,

akiknek személyes anamnézisében egyéb mentális zavarok (pl. major depresszió, szorongás vagy személyiségzavarok) szerepelnek.

A(z) {gyógyszer neve}-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt a kezelési célokról és a kezelés leállítási tervéről meg kell állapodni a beteggel (lásd 4.2 pont). A kezelés előtt és alatt a beteget az OUD kockázatairól és jeleiről, valamint a súlyos kimenetelekről tájékoztatni kell. Ezeknek a jeleknek az előfordulása esetén a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz. A gyógyszer alkalmazásának abbahagyása után elvonási tünetek – például nyugtalanság és ingerlékenység – jelentkezhetnek.

A betegeket monitorozni kell a kábítószer-kereső magatartás jelei tekintetében (pl. túl gyakori gyógyszerfelírási kérések). Ez magában foglalja az egyidejűleg alkalmazott opioidok és pszichoaktív szerek (például benzodiazepinek) ellenőrzését. Az OUD jeleit és tüneteit mutató betegek esetében mérlegelni kell addiktológiai szakemberrel való konzultációt.

- 4.8 pont

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

Gyógyszerfüggőség

A(z) {gyógyszer neve} ismétlődő alkalmazása gyógyszerfüggőséghez vezethet, még terápiás dózisok esetén is. A gyógyszerfüggőség kockázata a beteg egyéni kockázati tényezőinek, az adagolásnak és az opioid-kezelés időtartamának függvényében változhat (lásd 4.4 pont).

Betegtájékoztató

Az érintett figyelmeztetés meglévő szövegét jól láthatóan, keretezett figyelmeztetésként kell feltüntetni, a meglévő szöveget az alábbiak szerint kell figyelembe venni.

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Hozzászokás, függőség és szenvedélybetegség

Ez a gyógyszer kodeint tartalmaz, amely egy opioid hatóanyag. Az opioidok ismétlődő alkalmazása azzal járhat, hogy a gyógyszer veszít a hatásosságából (Ön hozzászokott a gyógyszerhez). A(z) {gyógyszer neve} ismétlődő alkalmazása függőséghez (dependencia), a szerrel való visszaéléshez (abúzus) és szenvedélybetegséghez (addikció) is vezethet, ami életveszélyes túladagolást okozhat. Ha Ön a(z) {gyógyszer neve}-t az ajánlottnál hosszabb ideig vagy az ajánlottnál nagyobb adagban szedi, az említett mellékhatások kockázata megnőhet, és súlyos károsodások kockázata is fennáll. Ezek közé tartozik a gyomor/bél és a vesék súlyos károsodásának, valamint a vér nagyon alacsony káliumszintjének kockázata is. Ezek halálosak lehetnek (lásd 4. pont).

A függőség vagy a szenvedélybetegség miatt előfordulhat, hogy már nem tudja kontrollálni, hogy mennyi gyógyszert kell alkalmaznia, illetve milyen gyakran kell azt alkalmaznia.

A függőség vagy szenvedélybetegség kialakulásának kockázata egyénenként változik. Nagyobb lehet a kockázata annak, hogy a(z) {gyógyszer neve}-kezelés mellett függővé vagy szenvedélybeteggé válik, ha:

- Ön – vagy a családjában bárki – valaha visszaélt olyan szerekkel, vagy valaha függővé vált olyan szerektől, mint az alkohol, a vényköteles gyógyszerek vagy a tiltott kábítószer (,addikció”).

- Ön dohányzik.

- Önnek bármikor hangulatzavara (depresszió, szorongás vagy személyiségzavar) volt, vagy pszichiátriai kezelésben részesült más mentális betegség miatt.

Ha a(z) {gyógyszer neve} alkalmazása során az alábbi jelek bármelyikét észleli, ez arra utaló jel lehet, hogy Ön függővé vagy szenvedélybeteggé vált:

- A gyógyszert a kezelőorvosa által javasoltnál hosszabb ideig kell alkalmaznia.

- A javasolt adagnál többet kell alkalmaznia.

- Úgy érezheti, hogy folytatnia kell a gyógyszer szedését, még akkor is, ha az nem segít a fájdalom enyhítésében.

- A gyógyszert az előírttól eltérő okból alkalmazza, például hogy „megőrizze nyugalma” vagy „segítsen elaludni”.

- Ön többször, sikertelenül próbálta meg a gyógyszer alkalmazását abbahagyni vagy szabályozni.

- Amikor abbahagyja a gyógyszer alkalmazását, rosszul érzi magát, majd amikor újra elkezdi alkalmazni a gyógyszert, jobban érzi magát („megvonási tünetek”).

Ha a fenti jelek bármelyikét észleli, beszéljen kezelőorvosával, hogy egyeztessék a kezelés Ön számára legmegfelelőbb menetét, beleértve azt is, hogy mikor megfelelő a leállítása, és hogyan kell biztonságosan leállítani (lásd 3. pont, „Ha idő előtt abbahagyja a(z) {gyógyszer neve} alkalmazását”).

- 3. pont

3. Hogyan kell szedni a {gyógyszer neve}-t?

A következő megjegyzés <Ha a {gyógyszer neve} készítményt javasolták Önnek,> akkor alkalmazandó, ha a kodein és ibuprofén fix kombinációját tartalmazó készítmény vény nélkül kapható.

<A gyógyszert mindig a kezelőorvosa <vagy gyógyszerésze> által elmondottaknak megfelelően szedje <alkalmazza>. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg <kezelőorvosát> <vagy> <gyógyszerészét>.>

<A készítmény ajánlott adagja...>

<Ha a {gyógyszer neve}-t orvosi rendelvényre írták fel Önnek,> kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen megbeszéli majd Önnel, hogy mit várhat a(z) {gyógyszer neve} alkalmazásától, mikor és mennyi ideig kell alkalmaznia, mikor kell kapcsolatba lépnie kezelőorvosával, és mikor kell a gyógyszer alkalmazását abbahagynia (lásd a „Ha idő előtt abbahagyja a(z) {gyógyszer neve} alkalmazását” pontot).

Centrális alvási apnoe

Amennyiben hasonló megfogalmazás még nem szerepel, a kodein/ibuprofén tartalmazó gyógyszerek kisérirotaiban a következő változtatások javasoltak (az új szöveg aláhúzza és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzza).

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Alvással összefüggő légzészavarok

Az opioidok alvással összefüggő légzési rendellenességeket okozhatnak, beleértve a centrális alvási apnoét (central sleep apnoea, CSA) és az alvással összefüggő hypoxaemiát. Az opioidok alkalmazása dóziszfüggő módon növeli a CSA kockázatát. A CSA-ban szenvedő betegeknél meg kell fontolni az opioidok összdózisának csökkentését.

Betegtájékoztató

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Alvással összefüggő légzészavarok

A(z) {gyógyszer neve} alvással összefüggő légzési rendellenességeket, például alvás közben jelentkező légzéskimaradást (alvási apnoét) és alvással összefüggő alacsony véroxigénszintet (hipoxémiát) okozhat. A tünetek közé tartozhatnak az alvás közbeni légzéskimaradás, légszomj miatti éjszakai ébredés, a folyamatos alvás fenntartásának nehézsége vagy túlzott álmoság a nap folyamán. Ha saját maga vagy valaki más észleli Önnél ezeket a tüneteket, forduljon kezelőorvosához. Kezelőorvosa mérlegelheti az adag csökkentését.

Hyperalgesia

Amennyiben hasonló megfogalmazás még nem szerepel, a kodein/ibuprofént tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban a következő változtatások javasoltak (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~).

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Az egyéb opioidokhoz hasonlóan, a kodein emelt dózisára adott válaszként észlelhető elégtelen fájdalomcsillapítás esetén opioid-indukált hyperalgesia lehetőségét kell mérlegelni. A dóziscsökkentés vagy a kezelés felülvizsgálata indokolt lehet.

Betegtájékoztató

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) X <szedése><alkalmazása> előtt beszéljen
<kezelőorvosával><vagy><, ><gyógyszerészeivel><vagy a gondozását végző egészségügyi
szakemberrel.>

- fájdalmat vagy a fájdalommal szembeni fokozott érzékenységet (úgynevezett hiperalgéziát) tapasztal, amely nem reagál a magasabb gyógyszeradagra.

Kounis-szindróma

Amennyiben hasonló megfogalmazás még nem szerepel, a kodein/ibuprofént tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban a következő változtatások javasoltak (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~).

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Cardiovascularis és cerebrovascularis hatások

(...)

Kounis-szindróma eseteit jelentették ibuprofén-tartalmú gyógyszerekkel – amilyen a {gyógyszer neve} is – kezelt betegeknél. A Kounis-szindróma a koszorúerek összehúzódásával járó allergiás vagy túlérzékenységi reakció következtében kialakuló cardiovascularis tünetcsoport, amely myocardialis infarktust okozhat.

- 4.8 pont

A következő mellékhatást kell hozzáadni a „Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek” szervrendszeri kategóriában, a „nem ismert” gyakorisági kategórián belül:

Kounis-szindróma

Betegtájékoztató

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tudnivalók a {gyógyszer neve} szedése előtt

A gyógyszerrel szembeni allergiás reakció jeleit – beleértve a légzési problémákat, az arc és a torok duzzanatát (angioödéma) és a mellkasi fájdalmat – jelentették az ibuprofén alkalmazásával kapcsolatban. Azonnal hagyja abba a(z) {gyógyszer neve} alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához vagy sürgősségi osztályhoz, ha ezen jelek bármelyikét észleli.

- 4. pont

Lehetséges mellékhatások

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Mellkasi fájdalom, amely a Kounis-szindróma nevű, esetenként súlyos allergiás reakció jele lehet.

Véletlen expozíció és biztonságos helyen történő tárolás

Betegtájékoztató

- 5. pont

Hogyan kell a {gyógyszer neve}-t tárolni?

[...]

A következő információkkal kell kiegészíteni. Ha a tárolási ajánlásokkal kapcsolatban (pl. a hőmérsékletre vagy az elzárt helyen való tárolásra vonatkozóan) már szerepel szöveg, akkor az új szöveget közvetlenül a meglévő információ fölé vagy alá kell beszúrni.

Ezt a gyógyszert biztonságos és elzárt helyen kell tárolni, ahol más személyek nem férnek hozzá. Súlyos károsodást okozhat, és halálos lehet azok számára, akik alkalmazzák ezt a gyógyszert, ha ezt nem nekik szánták.

Gyógyszerkölsönhatás gabapentinoidokkal

Alkalmazási előírás

- 4.5 pont

Egy kölcsönhatást a következőképpen kell feltüntetni. Ha az SmPC 4.5 pontjában már szerepel azonos megfogalmazás: „A {gyógyszer neve} egyidejű alkalmazása [...] -val/-vel légzésdepressziót, hypotensiót, mély sedatiót, kómát vagy halált okozhat”, az új javasolt szöveg (azaz „gabapentinoidok (gabapentin és pregabalin)”) a meglévő mondathoz hozzáadható. Ha az előző mondattal azonos megfogalmazás még nem szerepel az SmPC 4.5 pontjában, az új javasolt mondat közvetlenül az egyéb központi idegrendszeri hatású gyógyszerekkel való kölcsönhatásra vonatkozó, a központi idegrendszeri hatások erősödését eredményező kölcsönhatásról szóló meglévő szöveg után illeszthető be (pl. közvetlenül "A {gyógyszer neve} és egyéb központi idegrendszeri hatású szerek, köztük az alkohol, egyidejű alkalmazása felerősítheti a központi idegrendszeri hatásokat (lásd 4.8 pont).) után).

A {gyógyszer neve} egyidejű alkalmazása más központi idegrendszeri depresszánsokkal [...] és gabapentinoidokkal (gabapentin és pregabalin) légzésdepressziót, hypotensiót, mély sedatiót, kómát vagy halált okozhat (lásd 4.4 pont).

Betegtájékoztató

- 2. pont

Az „Egyéb gyógyszerek és a(z) {gyógyszer neve}” részben található felsoroláshoz hozzáadandó (pl. „Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.” (vagy hasonló) vagy „Fokozódik a mellékhatások kialakulásának kockázata, ha Ön az alábbiakat szedi” (vagy hasonló) alcímmel).

Egyéb gyógyszerek és a(z) {gyógyszer neve}

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

- Gabapentin vagy pregabalin az epilepszia és az idegi eredetű fájdalom (neuropátiás fájdalom) kezelésére

Máj- és epeúti rendellenességek, hasnyálmirigy-gyulladás és az Oddi-sphincter működési zavara

Alkalmazási előírás

Az érintett figyelmeztetés meglévő szövege helyett az alábbi, vastag betűvel kiemelt és aláhúzott szöveget kell feltüntetni.

- 4.4 pont

Máj- és epebetegségek

A kodein az Oddi-sphincter diszfunkcióját és spasmusát okozhatja, ami az epeúti tünetek, valamint a pancreatitis kockázatának növekedéséhez vezethet. A kodein/ibuprofén alkalmazásakor ezért körültekintően kell eljárni pancreatitisben, illetve epeúti betegségekben szenvedő betegeknél.

- 4.8 pont

Ha a „pancreatitis” és az „Oddi-sphincter működési zavara” gyógyszer mellékhatások már szerepelnek a 4.8 pontban más gyakorisággal, akkor a meglévő gyakoriságot kell megtartani.

A következő mellékhatást kell hozzáadni a „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri kategóriában, a „nem ismert” gyakorisági kategórián belül:

pancreatitis

A következő mellékhatást kell hozzáadni a „Máj- és epebetegségek, illetve tünetek” szervrendszeri kategóriában, a „nem ismert” gyakorisági kategórián belül:

Az Oddi-sphincter diszfunkciója

Betegtájékoztató

- 2. pont

Az érintett figyelmeztetés meglévő szövege helyett az alábbi, vastag betűvel kiemelt és aláhúzott szöveget kell feltüntetni.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

[...]

Beszéljen kezelőorvosával, ha súlyos gyomortáji fájdalom – amely kisugározhat a hátba –, hányinger, hányás vagy láz jelentkezik Önnél, mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) vagy epeúti gyulladás tünetei lehetnek.

- 4. pont

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

A hasnyálmirigy-gyulladással (pankreatitisz) és az epeúti gyulladással összefüggő tünetek (egy, a belekben található záróizmot érintő probléma, az úgynevezett Oddi-féle záróizom működési zavara), például súlyos gyomortáji fájdalom, amely esetleg a hátba sugárzik, valamint hányinger, hányás és láz.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2024. júliusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2024.09.08.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2024.11.07.