

I. melléklet

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

Tudományos következtetések

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

- a) Az **opioidok és gabapentinoidok** (gabapentin és pregabalin) **közötti interakcióra** vonatkozó, elérhető szakirodalmi adatok és a spontán bejelentések alapján, valamint figyelembe véve az opioidokat tartalmazó egyéb készítmények kísérőirataiban szereplő figyelmeztetéseket, indokolt az alkalmazási előírás 4.5 pontjának frissítése, hogy tükrözze a gabapentinoidokkal való interakciókat.
- b) Az **Oddi-sphincter diszfunkciójára** vonatkozó, elérhető szakirodalmi adatok és a spontán bejelentések alapján, valamint figyelembe véve a lehetséges hatásmechanizmust, az ok-okozati összefüggés a kodein/paracetamol kombináció és az Oddi-sphincter diszfunkció között legalábbis észszerű lehetőség. Ezért a kísérőiratokat ennek megfelelően kell kiegészíteni, és indokolt a 4.4 és 4.8 pont frissítése.
- c) A **hyperalgesiára** vonatkozó, elérhető szakirodalmi adatok alapján, valamint figyelembe véve az opioidokat – például kodeint, morfint és kodein/ibuprofén kombinációt – tartalmazó egyéb készítmények kísérőirataiban szereplő figyelmeztetéseket, indokolt az alkalmazási előírás 4.4 pontjának frissítése, hogy figyelmeztessen a kodeinnel összefüggő hyperalgesia kockázatára.
- d) A **centrális alvási apnoéra (CSA)** vonatkozó, elérhető szakirodalmi adatok, valamint az opioidok gyógyszer családjának lehetséges hatása alapján egy figyelmeztetéssel kell kiegészíteni a 4.4 pontot, amely leírja a kodein hatására bekövetkező centrális alvási apnoe kockázatát.
- e) Az **opioidalkalmazási zavar (OUD) kockázatára** vonatkozó, elérhető szakirodalmi adatok alapján, valamint figyelembe véve az opioidokat – például kodeint, morfint és kodein/ibuprofén kombinációt – tartalmazó egyéb készítmények kísérőirataiban szereplő figyelmeztetéseket, indokolt az alkalmazási előírás 4.2, 4.4 és 4.8 pontjának frissítése, hogy megerősítse a címkézésben a gyógyszerfüggőség/gyógyszerabúzus kockázatát azzal, hogy feltüntetik az opioidalkalmazási zavar negatív következményeit és az azonosított kockázatokat az egyéb opioidoknál már feltüntetett megszövegezéssel összhangban, valamint azzal, hogy gyógyszerstratégia kidolgozására tesznek javaslatot a kodein alkalmazása előtt, hogy a kezelés időtartama korlátozott legyen.
- f) A **véletlen expozícióra (intoxikáció gyermekeknél és serdülőknél)** vonatkozó, elérhető szakirodalmi adatok és a spontán bejelentések alapján a betegtájékoztatót ennek megfelelően kell módosítani, hogy kiemelve a készítmény biztonságos és védett helyen történő tárolásának szükségességét.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kodein/paracetamol kombinációt tartalmazó termékek kísérőiratait ennek megfelelően kell kiegészíteni.

A betegtájékoztatót is ennek megfelelően kell frissíteni.

A betegtájékoztató 2. pontját frissíteni kell egy **fekete keretes figyelmeztetés** hozzáadásával az opioidokat tartalmazó készítmények természetéről és a dependencia és addikció kialakulásának kockázatáról, a hatóanyagként csak kodeint tartalmazó készítményre vonatkozó PSUSA eljárásban nemrégiben meghatározott figyelmeztetéssel összhangban (PSUSA/00000843/202501).

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/paracetamol kombinációra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a kodein/paracetamol hatóanyag(oka)t 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)>

a. Gyógyszerkölsönhatás gabapentinoidokkal

Alkalmazási előírás

- 4.5 pont

A következő interakciót kell feltüntetni:

Ha szerepel már ezzel azonos megszövegezés az alkalmazási előírás 4.5 pontjában az alábbiak szerint: „A <gyógyszer neve> és a [...] egyidejű alkalmazása légzésdepressziót, hypotensiót, mély szedációt, kómát vagy halált okozhat.”, akkor a javasolt új szöveg (azaz „gabapentinoidok (gabapentin és pregabalin)”) hozzáadható a meglévő mondathoz. Ha ez a megfogalmazás még nem szerepel az alkalmazási előírás 4.5 pontjában, az új javasolt mondat közvetlenül hozzáadható bármely olyan kölcsönhatás szövege után, amely egy másik központi ható gyógyszerrel való kölcsönhatásról szól, amely a központi idegrendszeri hatások felerősödését okozhatja.

A 4.4 pontra való hivatkozást csak akkor kell hozzáadni, ha additív központi idegrendszeri hatást és légzésdepressziót okozó interakciót is leírnak a 4.4 pontban. Nincs javasolt új megszövegezés a 4.4 pontra vonatkozóan.

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

Betegtájékoztató

- 2. pont

A meglévő felsoroláshoz kell hozzáadni az „Egyéb gyógyszerek és a(z) <gyógyszer neve>” című részben (pl. az alábbi alcímmel: „Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészével végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről” [vagy valami hasonló] vagy „A mellékhatások kockázata fokozódik, ha a következőket szedi” [vagy valami hasonló].)

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, illetve az idegproblémák okozta fájdalom (neuropátiás fájdalom) kezelésére**

b. Az Oddi-sphincter diszfunkciója és hepatobiliaris zavarok

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Egy figyelmeztetést kell feltüntetni:

Az érintett figyelmeztetés meglévő megszövegezését kell az alábbi, félkövérrel kiemelt és aláhúzott szöveggel kicserélni, a megfelelő módon.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

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

- 4.8 pont

A következő mellékhatást kell hozzáadni a Máj- és epebetegségek, illetve tünetek szervrendszerosztályhoz „nem ismert” gyakorisággal:

Ha nemkívánatos gyógyszerreakcióként már szerepel az „Oddi-sphincter diszfunkciója” a 4.8 pontban, más gyakorisággal, akkor a meglévő gyakoriságot meg kell tartani.

Oddi-sphincter diszfunkciója

Betegtájékoztató

- 2. pont

Az érintett figyelmeztetés meglévő megszövegezését kell az alábbi, félkövérrel kiemelt és aláhúzott szöveggel kicserélni, a megfelelő módon.

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)

egy, a belekben található záróizmot érintő probléma (az úgynevezett Oddi-féle záróizom működési zavara)

c. Hyperalgesia

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Ha még nem szerepel ehhez hasonló megfogalmazás, a kodein/paracetamol kombinációt tartalmazó készítmény kísérőiratait az alábbi módon javasolt frissíteni:

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

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi tüneteket tapasztalja, amikor a(z) <gyógyszer neve>-t <szedi> <alkalmazza>

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

d. Alváshoz kapcsolódó légzési rendellenességek, beleértve a centrális alvási apnoét

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Egy figyelmeztetést kell feltüntetni:

Az alábbi szöveget különállóan fel kell tüntetni a „Szedatívumok, például benzodiazepinek és azzal rokon hatóanyagok egyidejű alkalmazásával összefüggő kockázatok” című bekezdésben a légzésdepresszióra vonatkozóan megemlített információktól függetlenül.

Az opioidok alvással összefüggő légzési rendellenességeket okozhatnak, beleértve a centrális alvási apnoét (central sleep apnoea, CSA) és az alvással összefüggő hypoxaemiát. Az opioidok alkalmazása dózisfüggő 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 légzéscsavarok

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.

e. Opioidalkalmazási zavar (OUD)

Alkalmazási előírás

- 4.2 pont

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 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

Ahol van olyan szöveg, amely meghatározza az alkalmazás maximális időtartamát, az alábbi szöveget kell ahhoz hozzáadni, nem azt lecserélni.

A kezelés időtartamának a lehető legrövidebbnek kell lennie, és ha a kezeléssel nem sikerült hatékony fájdalomcsillapítást elérni, javasolni kell a betegnek /gondozónak, hogy forduljanak orvoshoz.

- 4.4 pont

A meglévő szöveget az alábbiakkal kell kiegészíteni (az érintett figyelmeztetés meglévő szövegét az alábbi bekezdéssel kell kicserélni, a megfelelő módon):

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. 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 is tájékoztatni kell. Ezeknek a jeleknek az előfordulása esetén a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz.

A betegeket monitorozni kell a kábítószer-kereső magatartás jelei tekintetében (pl. túl gyakori gyógyszerfelírási kérések). Ebbe beletartozik az opioidok és a pszichoaktív gyógyszerek (például a benzodiazepinek) egyidejű alkalmazásának a felülvizsgálata is. Az OUD jeleit és tüneteit mutató betegeknél mérlegelni kell a konzultációt addiktológus szakorvossal.

- 4.8 pont

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

Gyógyszerfüggőség

A(z) {gyógyszer neve} ismétlődő alkalmazása – még terápiás dózisban is – gyógyszerfüggőséghez vezethet. A gyógyszerfüggőség kockázata a beteg egyéni kockázati tényezőitől, az adagolástól és az opioidkezelés időtartamától függően változhat (lásd 4.4 pont).

Betegtájékoztató

Az érintett figyelmeztetés meglévő megszövegezését kell az alábbi, félkövérrel kiemelt és aláhúzott szöveggel kicserélni, a megfelelő módon.

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Hozzászokás, függőség és szenvedélybetegség

Ez a gyógyszer kodeint tartalmaz, amely egy opioid gyógyszer. Függőséget és/vagy szenvedélybetegséget (addikciót) okozhat.

Az opioidok ismétlődő alkalmazása a gyógyszer csökkent hatékonyságát okozhatja (hozzászokás, úgynevezett tolerancia alakul ki). A(z) {gyógyszer neve} ismétlődő alkalmazása gyógyszerfüggőséghez, a gyógyszerrel való visszaéléshez és szenvedélybetegséghez (addikció), ez pedig életveszélyes túladagoláshoz vezethet. Ezeknek a mellékhatásoknak a kockázata nagyobb adagok és hosszabb ideig tartó alkalmazás esetén növekedhet.

A függőség vagy az addikció miatt úgy érezheti, hogy már képtelen meghatározni, hogy mennyi gyógyszert szükséges <szednie> <alkalmaznia>, vagy milyen gyakran szükséges a gyógyszert <szedni> <alkalmazni>.

A függőség vagy az addikció kialakulásának kockázata egyénenként változó. Nagyobb lehet a kockázata annak, hogy Ön a(z) {gyógyszer neve} -tól/től függővé vagy szenvedélybeteggé váljon, ha:

- Önnél vagy a családjában bárkinél valaha visszaélés történt vagy függőség (addikció) alakult ki alkohollal, vényköteles gyógyszerrel vagy illegális kábítószerrel szemben.

- Ön dohányzik.

- Önnek valaha hangulatzavara volt (depresszió, szorongás vagy személyiségzavar), vagy pszichiáter kezelte egyéb mentális betegség miatt.

Ha az alábbi jelek bármelyikét észleli a {gyógyszer neve} <szedése> <alkalmazása> során, az annak a jele lehet, hogy Önnél függőség vagy szenvedélybetegség alakult ki:

- A gyógyszert a kezelőorvos által javasoltnál hosszabb ideig kell <szednie> <alkalmaznia>.

- Az ajánlott adagnál többet kell <szednie> <alkalmaznia>.

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

- Ön a gyógyszert az előírtaktól eltérő okokból alkalmazza, például azért, hogy „nyugodt maradjon” vagy „jobban aludjon”.

- Ön többször is sikertelenül próbált leszokni a gyógyszerről, vagy sikertelenül próbálta korlátozni annak alkalmazását.

- Amikor abbahagyja a gyógyszer <szedését> <alkalmazását>, rosszul érzi magát; és jobban érzi magát, ha ismét <szedi> <alkalmazza> a gyógyszert (úgynevezett elvonási tünetek).

Ha ezen jelek bármelyikét észleli, beszéljen kezelőorvosával, hogy megbeszéljék az Ön számára legmegfelelőbb kezelési módot, beleértve azt is, hogy mikor célszerű abbahagyni, és hogyan lehet biztonságosan abbahagyni a kezelést (lásd 3. pont: „Ha idő előtt abbahagyja a(z) {gyógyszer neve} <szedését> <alkalmazását>”).

- 3. pont

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

<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>.>

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 azt <szednie> <alkalmaznia>, mikor kell kezelőorvosához fordulnia, és mikor kell az alkalmazást abbahagynia (lásd még a „Ha idő előtt abbahagyja a(z) {gyógyszer neve} <szedését> <alkalmazását>” című részt).

Ahol van olyan szöveg, amely meghatározza az alkalmazás maximális időtartamát, az alábbi szöveget kell ahhoz hozzáadni, nem azt lecserélni.

A(z) {gyógyszer neve}-t a tünetek enyhítéséhez szükséges legrövidebb ideig kell <szedni> <alkalmazni>. Ha nincs hatásos fájdalomcsillapítás a gyógyszer szedése alatt, orvoshoz kell fordulnia tanácsért.

f. Véletlen expozíció és biztonságos helyen történő tárolás

Betegtájékoztató

- 5. pont

Hol kell tárolnia a(z) {gyógyszer neve}-t?

[...]

A következő információkat kell feltüntetni. Ha van meglévő szöveg a tárolási javaslatokra vonatkozóan (pl. a hőmérsékletet vagy zárt helyet illetően), az új szöveget közvetlenül a meglévő információk felett vagy közvetlenül alatta kell feltüntetni, a megfelelő módon.

Ezt a gyógyszert biztonságos és védett helyen kell tartani, ahol mások nem férhetnek hozzá. Súlyosan káros hatású lehet és halált is okozhat, ha a gyógyszert másvalaki alkalmazza, mint akinek felírták.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2025. novemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2025. december 28.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2026. február 26.