

I priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto kodeino ir ibuprofeno derinio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

- Atsižvelgiant į turimus po pateikimo rinkai gautus atvejų pranešimus ir literatūros duomenis apie **priklausomybės nuo vaistų ir (arba) piktnaudžiavimo jais riziką** ir į esamus kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra opioidų (pvz., tramadolio), informaciniuose dokumentuose pateiktus įspėjimus, , reikia atnaujinti preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius, siekiant atnaujinti informaciją dėl priklausomybės nuo vaistų ir (arba) piktnaudžiavimo jais rizikos, įtraukiant neigiamas opioidų vartojimo sutrikimo pasekmes ir rizikos veiksnius, nustatytus pagal kitiems opioidams jau taikomas formuluotes, ir rekomenduojant prieš pradėdant vartoti kodeiną nustatyti vaistų vartojimo strategiją, kad būtų apribota gydymo trukmė.
- Atsižvelgiant į turimus literatūros duomenis apie **centrinę miego apnėją (CMA)** ir galimą opioidų klasės poveikį, 4.4 skyriuje reikia iš dalies pakeisti įspėjimą, aprašant centrinės miego apnėjos riziką vartojant kodeiną.
- Atsižvelgiant į turimus literatūros duomenis apie **hiperalgeziją**, manoma, kad reikia atnaujinti PCS 4.4 skyrių, siekiant įspėti apie hiperalgezijos riziką vartojant kodeiną.
- Atsižvelgiant į turimus po pateikimo rinkai gautus atvejų pranešimus ir literatūros duomenis apie ibuprofeną, manoma, kad priežastinis ryšys tarp kodeino ir ibuprofeno derinio ir **Kounis sindromo** yra bent jau pagrįstai tikėtinas, todėl reikia atitinkamai atnaujinti PCS 4.8 skyrių ir 4.4 skyriuje pateikti įspėjimą.
- Atsižvelgiant į turimus po pateikimo rinkai gautus pranešimus apie **vaikų intoksikacijos** riziką, pakuotės lapelį reikia atitinkamai iš dalies pakeisti, pabrėžiant būtinybę fiksuotų dozių derinius laikyti saugioje ir patikimoje vietoje.
- Atsižvelgiant į turimus literatūros duomenis apie opioidų ir gabapentinoidų (gabapentino ir pregabalino) sąveiką ir į esamus kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra opioidų, informaciniuose dokumentuose pateiktus įspėjimus, pagrįstas, kad būtina atnaujinti vaistinio preparato PCS 4.5 skyrių, atsižvelgiant į **sąveiką su gabapentinoidais**.
- Atsižvelgiant į turimus duomenis apie **pankreatitą ir (arba) Odi (Oddi) sfinkterio disfunkciją**, gautus iš literatūros ir spontaninių pranešimų, įskaitant, kai kuriais atvejais, glaudų pasireiškimo ryšį laiko atžvilgiu, ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, priežastinis ryšys tarp kodeino ir pankreatito ir (arba) Odi sfinkterio disfunkcijos laikomas bent jau pagrįstai galimu, todėl vaistinio preparato informacinius dokumentus būtina atitinkamai iš dalies pakeisti.

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė (CMD(h)) pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl kodeino ir ibuprofeno derinio, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra kodeino ir ibuprofeno, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

<Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)>

Opioidų vartojimo sutrikimai

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.2 skyrius

Toliau pateikiamas įrašas <išrašant receptą> taikomas tuo atveju, kai fiksuotų dozių derinį galima įsigyti be recepto.

Vartojimo metodas

...

Gydymo tikslai ir nutraukimas

Prieš pradedant gydymą [preparato pavadinimas], kartu su pacientu reikia aptarti gydymo strategiją, įskaitant gydymo trukmę ir jo tikslus bei baigimo vartoti planą, vadovaujantis skausmo valdymo gairėmis. Gydymo metu <išrašant receptą> gydytojas ir pacientas turi dažnai bendrauti, kad įvertintų tolesnio gydymo poreikį, apsvarstytų galimybę nutraukti gydymą ir prireikus pakoreguotų dozes. Kai pacientui nebereikia gydymo kodeinu, gali būti rekomenduojama dozę mažinti palaipsniui, siekiant išvengti simptomų, kurie pasireiškia staigiai nutraukus gydymą. Jeigu nėra tinkamos skausmo kontrolės, reikia apsvarstyti hiperalgezijos, tolerancijos ir pagrindinės ligos progresavimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo trukmė

[Preparato pavadinimas] neturi būti vartojamas ilgiau nei būtina.

- 4.4 skyrius

Esamą įspėjimą reikia iš dalies pakeisti toliau nurodyta tvarka (reikia atsižvelgti į esamą atitinkamo įspėjimo formuluootę).

Tolerancija ir opioidų vartojimo sutrikimas (piktnaudžiavimas ir priklausomybė)

Tolerancija, fizinė ir psichologinė priklausomybė bei opioidų vartojimo sutrikimas (OVS) gali išsivystyti pakartotinai vartojant opioidų, tokių kaip [preparato pavadinimas]. Pakartotinis [preparato pavadinimas] vartojimas gali sukelti OVS. Didesnė dozė ir ilgesnė gydymo opioidais trukmė gali padidinti OVS atsiradimo riziką. Piktnaudžiavimas arba tyčinis netinkamas [preparato pavadinimas] vartojimas gali sukelti perdozavimą ir (arba) mirtį.

Pranešta apie sunkias kliniškes pasekmes, įskaitant mirties atvejus, susijusius su piktnaudžiavimu ir priklausomybe nuo kodeino ir ibuprofeno derinių, ypač kai jie vartojami ilgą laiką didesnėmis nei rekomenduojama dozėmis. Gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijas, kraujavimą iš virškinimo trakto, sunkią anemiją, inkstų nepakankamumą, inkstų kanalėlių acidozę ir sunkią hipokalemiją, susijusią su vaistinio preparato sudėtyje esančiu ibuprofenu.

OVS išsivystymo rizika padidėja pacientams, kurių asmeninėje ar artimų giminių (tėvų ar brolių ir seserų) anamnezėje yra psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo sutrikimų (įskaitant alkoholio vartojimo sutrikimus), kurie šiuo metu vartoja tabaką, arba pacientams, kurių asmeninėje anamnezėje yra kitų psichikos sveikatos sutrikimų (pvz., sunki depresija, nerimo ir asmenybės sutrikimų).

Prieš pradėdant gydymą [preparato pavadinimas] ir gydymo metu su pacientu reikia aptarti gydymo tikslus ir nutraukimo planą (žr. 4.2 skyrių). Prieš gydymą ir jo metu pacientą taip pat reikia informuoti apie OVS riziką ir požymius bei sunkias pasekmes. Pacientams reikia patarti, kad atsiradus šioms požymiams, kreiptųsi į gydytoją. Nutraukus vaisto vartojimą, gali atsirasti simptomų dėl staigaus gydymo nutraukimo, tokių kaip neramumas ir dirglumas.

Reikės stebėti, ar pacientai nejaučia poreikio gauti vaistų dozę (pvz., per ankstyvi prašymai papildyti vaistų kiekį). Tai apima kartu vartojamų opioidų ir psichoaktyviųjų vaistų (pvz., benzodiazepinų) peržiūrą. Jei pacientui pasireiškia OVS požymių ir simptomų, reikia apsvarstyti galimybę skirti konsultaciją su priklausomybės ligų specialistu.

- 4.8 skyrius

Po lentelės arba aprašymo reikėtų pridėti šią pastraipą, kurioje apibendrinamas šalutinis poveikis:

Priklausomybė nuo vaistų

Pakartotinis [preparato pavadinimas] vartojimas gali sukelti priklausomybę nuo vaistų, net ir vartojant gydymui skirtas dozes. Priklausomybės nuo vaistų rizika priklauso nuo individualių paciento rizikos veiksnių, dozės ir gydymo opioidais trukmės (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelis

Atitinkamo įspėjimo tekstą reikia pateikti matomoje vietoje bei apibraukus rėmeliu ir jis turi būti suprantamas taip, kaip nurodyta toliau.

- 2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tolerancija ir priklausomybė

Šio vaisto sudėtyje yra kodeino, kuris yra opioidinis vaistas. Pakartotinai vartojant opioidų, vaistas gali tapti mažiau veiksmingas (prie jo priprantama, tai vadinama tolerancija). Pakartotinis [preparato pavadinimas] vartojimas taip pat gali sukelti priklausomybę ir piktnaudžiavimą, o tai gali baigtis gyvybei pavojingu perdozavimu. Jei <preparato pavadinimas> vartojate ilgiau nei rekomenduojama arba didesnėmis nei rekomenduojama dozėmis, **šių šalutinių poveikių rizika gali padidėti, be to,** Jums gresia rimta žala. Tai apima sunkią žalą skrandžiui / žarnynui ir inkstams, taip pat labai mažo kalio kiekio kraujyje riziką. Šie sutrikimai gali būti mirtini (žr. 4 skyrių).

Priklausomybė ar nenumaldomas noras vartoti vaisto gali sukelti jausmą, kad nebekontroliuojate, kiek vaisto reikia vartoti arba kaip dažnai jį reikia vartoti.

Priklausomybės rizika įvairiems žmonėms pasireiškia skirtingai. Rizika tapti priklausomam nuo [preparato pavadinimas] gali padidėti, jeigu:

- Jūs arba kas nors iš Jūsų artimų giminaičių kada nors piktnaudžiavo alkoholiu, receptiniais vaistais ar nelegaliais narkotikais arba buvo nuo jų priklausomas (toliau – priklausomybė);

- esate rūkoriaus;

- kada nors turėjote problemų dėl nuotaikos (depresija, nerimas ar asmenybės sutrikimas) arba buvote gydyti psichiatro dėl kitų psichikos ligų.

Gali būti, kad tapote priklausomi, jei vartodami [preparato pavadinimas] pastebėjote bet kurį iš šių požymių:

- Jums reikia vartoti vaistą ilgiau, nei patarė gydytojas;

- Jums reikia vartoti didesnę nei rekomenduojama dozę;

-jaučiate, kad turite toliau vartoti vaistą, net jei jis nepadedą malšinti skausmo;

- vaistą vartojate ne dėl priežasčių, dėl kurių jis buvo išrašytas, pavyzdžiui, „norėdami išlikti ramūs“ arba „lengviau užmigti“;

- ne kartą nesėkmingai bandėte mesti arba kontroliuoti vaisto vartojimą;

- nustoję vartoti vaistą jaučiatės blogai, o vėl pradėję jį vartoti, pasijuntate geriau (tai vadinama nutraukimo poveikiu).

Jei pastebėjote bet kurį iš šių požymių, pasitarkite su gydytoju ir aptarkite geriausią gydymo būdą, įskaitant tai, kada reikėtų nutraukti vaisto vartojimą ir kaip tai padaryti saugiai (žr. 3 skyrių „Nustojus vartoti [preparato pavadinimas]“).

- 3 skyrius

3. Kaip vartoti [preparato pavadinimas]

Toliau pateikiamas įrašas <Jei Jums buvo paskirtas [preparato pavadinimas]> taikomas tais atvejais, kai fiksuotų dozių derinį galima įsigyti be recepto.

<Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas <arba vaistininkas>. Jeigu abejojate, kreipkitės į <gydytoją> <arba> <vaistininką>.

<Rekomenduojama dozė yra...>

<Jeigu Jums buvo paskirtas [preparato pavadinimas],> prieš pradedant gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojas su Jumis aptars, ko galite tikėtis iš [preparato pavadinimo] vartojimo, kada ir kiek laiko turite jį vartoti, kada kreiptis į gydytoją ir kada reikia nutraukti jo vartojimą (taip pat žr. skyrių „Nustojus vartoti [preparato pavadinimas]“).

Centrinė miego apnėja

Jei panaši formuluoė dar neįdiegta, rekomenduojama atlikti toliau nurodytus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino ir ibuprofeno, informacinių dokumentų pakeitimus (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, išbrauktas tekstas – perbrauktas).

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai

Opioidai gali sukelti su miegu susijusių kvėpavimo sutrikimų, įskaitant centrinę miego apnėją (CMA) ir su miegu susijusią hipoksemiją. Opioidų vartojimas didina CMA riziką priklausomai nuo dozės. Jei pacientui pasireiškia CMA, apsvarstykite galimybę sumažinti bendrą opioidų dozę.

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai

[Preparato pavadinimas] gali sukelti su miegu susijusių kvėpavimo sutrikimų, tokių kaip miego apnėja (kvėpavimo sustojimas miegant) ir su miegu susijusi hipoksemija (mažas deguonies kiekis kraujyje). Simptomai gali būti kvėpavimo sustojimas miegant, pabudimas naktį dėl dusulio, sunkumai miegoti nepabudus ar pernelyg didelis mieguistumas dienos metu. Jei Jūs ar kitas asmuo pastebėjote šių simptomų, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali apsvarstyti galimybę sumažinti dozę.

Hiperalgezija

Jei panaši formuluotė dar neįdiegta, rekomenduojama atlikti toliau nurodytus vaistų, kurių sudėtyje yra kodeino ir ibuprofeno, informacijos apie vaistą pakeitimus (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, išbrauktas tekstas – perbrauktas).

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Kaip ir vartojant kitų opioidų, nepakankamai malšinant skausmą po padidintos kodeino dozės, reikia apsvarstyti opioidų sukeltos hiperalgezijos galimybę. Gali būti nurodyta sumažinti dozę arba peržiūrėti gydymą.

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju <arba> <vaistininku> <arba slaugytoju>, jei <vartojant> <naudojant> [preparato pavadinimas] pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų simptomų

- **Jaučiate skausmą arba padidėjusį jautrumą skausmui (hiperalgeziją), kuris nepraeina padidinus vaisto dozę.**

Kounis sindromas

Jei panaši formuluotė dar neįdiegta, rekomenduojama atlikti toliau nurodytus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino ir ibuprofeno, informacinių dokumentų pakeitimus (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, išbrauktas tekstas – perbrauktas).

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Kardiovaskulinis ir cerebrovaskulinis poveikis

(...)

Pacientams, gydytiems vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ibuprofeno, pavyzdžiui, [preparato pavadinimas], buvo pranešta apie Kounis sindromo atvejus. Kounis sindromas apibrėžiamas kaip antriniai širdies ir kraujagyslių sistemos simptomai, atsirandantys dėl alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos, susijusios su vainikinių arterijų susiaurėjimu ir galinčios sukelti miokardo infarktą.

- 4.8 skyrius

Į širdies sutrikimų, kurių dažnis **nežinomas**, skyrių reikia įrašyti šią (-ias) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as):

Kounis sindromas

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kas žinotina prieš vartojant [preparato pavadinimas]

Pranešta apie alerginės reakcijos į šį vaistą požymius, įskaitant kvėpavimo sutrikimus, veido ir kaklo srities patinimą (angioneurozinę edemą), krūtinės skausmą, vartojant ibuprofeną. Pastebėję bet kurį iš šių požymių, nedelsdami nutraukite [preparato pavadinimas] vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba greitąją medicinos pagalbą.

- 4 skyrius

Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

Krūtinės skausmas, kuris gali būti galimai sunkios alerginės reakcijos, vadinamos Kounis sindromu, požymis.

Atsitiktinis poveikis ir laikymas saugioje ir patikimoje vietoje

Pakuotės lapelis

- 5 skyrius.

Kur turėtumėte laikyti <preparato pavadinimas>

[...]

Reikia įrašyti toliau nurodytą informaciją. Jei yra tekstas, susijęs su laikymo rekomendacijomis (pvz., dėl temperatūros ar uždaro erdvės), naują tekstą pridėkite iškart prieš esamą informaciją arba iškart po jos.

Laikykite šį vaistą saugioje ir patikimoje vietoje, kur kiti žmonės negalėtų jo pasiekti. Vaistas gali sukelti rimtą žalą ir būti mirtinas žmonėms, kuriems jis nebuvo skirtas.

Vaistų sąveika su gabapentinoidais

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.5 skyrius

Sąveiką reikia papildyti taip, kaip nurodyta toliau. Jei į PCS 4.5 skyrių jau įtraukta identiška formuluoė „Vartojant < preparatas > kartu su [...], gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas, hipotenzija, gili sedacija, koma arba mirtis.“, prie esamo sakinio galima papildomai įrašyti naują siūlomą tekstą (t. y. „gabapentinoidai (gabapentinas ir pregabalinas)“). Jei identiška formuluoė, nurodyta ankstesniame sakinyje, dar nėra įtraukta į PCS 4.5 skyrių, naujas siūlomas sakinyss gali būti įrašytas iškart po bet kurios esamos formuluoės apie sąveiką su kitais centrinio poveikio vaistais, dėl kurios gali sustiprėti poveikis CNS (pvz., iškart po „Vartojant < preparatas > kartu su kitais centrinio poveikio vaistais, įskaitant alkoholį, reikia atsižvelgti į poveikio CNS sustiprėjimą (žr. 4.8 skyrių).“).

Vartojant <preparatas> kartu su kitais centrinę nervų sistemą slopinančiais vaistais [...] ir gabapentinoidais (gabapentinu ir pregabalinu), gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas, hipotenzija, gili sedacija, koma arba mirtis (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Įtraukti į esamą punktų sąrašą skyriuje „Kiti vaistai ir < preparato pavadinimas >“ (pvz. su paantrašte „Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui“ (ar panašiai) arba „Šalutinio poveikio rizika padidėja, jeigu vartojate“ (ar panašiai).)

Kiti vaistai ir [preparato pavadinimas]

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, slaugytojai arba vaistininkui

- Gabapentiną arba pregabalina epilepsijai arba skausmui dėl nervų skausmo (neuropatiniam skausmui) gydyti

Hepatobiliariniai sutrikimai, pankreatitas ir Odi sfinkterio disfunkcija

Preparato charakteristikų santrauka

Esama atitinkamo išpėjimo formuluoė turi būti pakeista toliau pateiktu tekstu, kuris atitinkamai paryškintas ir pabrauktas.

- 4.4 skyrius

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Kodeinas gali sukelti Odi (Oddi) sfinkterio disfunkciją ir spazmus, todėl didėja tulžies takų simptomų ir pankreatito rizika. Todėl pacientams, sergantiems pankreatitu ir tulžies latakų ligomis, kodeino ir ibuprofeno derinys turi būti skiriamas atsargiai.

- 4.8 skyrius

Jei nepageidaujami reiškiniai „pankreatitas“ ir „Odi sfinkterio disfunkcija“ jau įtraukti į 4.8 skyrių su kitu dažniu, esamas dažnis turi būti paliktas toks pat.

Į virškinimo trakto sutrikimų, kurių *dažnis nežinomas*, skyrių reikia įrašyti šią (-ias) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as):

pankreatitas

Į kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų, kurių *dažnis nežinomas*, skyrių reikia įrašyti šią (-ias) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as):

Odi sfinkterio disfunkcija

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Esama atitinkamo išpėjimo formuluotė turi būti pakeista toliau pateiktu tekstu, kuris atitinkamai paryškintas ir pabrauktas.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

[...]

Jeigu Jums pasireiškė stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, galimai plintantis į nugarą, pykinimas, vėmimas ar karščiavimas, kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti simptomai, susiję su kasos uždegimu (pankreatitu) ir tulžies latakų sistemos uždegimu.

- 4 skyrius.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Simptomai, susiję su kasos uždegimu (pankreatitu) ir tulžies latakų sistemos uždegimu (problema, paveikianti žarnyno vožtuvą, vadinamą Odi [Oddi] sfinkterio [rauko] disfunkcija), pavyzdžiui, stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, galintis plisti į nugarą, pykinimas, vėmimas ar karščiavimas.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2024 m. liepos mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2024-09-08
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2024-11-07