

I priedas

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

Mokslinės išvados

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

- a) Atsižvelgiant į turimus mokslinės literatūros ir spontaninių pranešimų duomenis apie **opioidų ir gabapentinoidų** (gabapentino ir pregabalino) **sąveiką** ir į esamus įspėjimus, pateiktus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra opioidų, informaciniuose dokumentuose, reikia atnaujinti preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrių, paminint sąveiką su gabapentinoidais.
- b) Atsižvelgiant į turimus mokslinės literatūros ir spontaninių pranešimų duomenis apie **Odi (Oddi) rauko funkcijos sutrikimą** ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, laikoma, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp kodeino ir paracetamolio derinio vartojimo ir Odi rauko funkcijos sutrikimo galimybė. Todėl reikia atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinio preparato informacinius dokumentus ir atnaujinti 4.4 ir 4.8 skyrius.
- c) Atsižvelgiant į turimus mokslinės literatūros duomenis apie **hiperalgeziją** ir į esamus įspėjimus, pateiktus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra opioidų, pavyzdžiui, kodeino, morfino ir kodeino bei ibuprofeno derinio, informaciniuose dokumentuose, reikia atnaujinti preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių, perspėjant apie hiperalgezijos išsivystymo riziką vartojant kodeiną.
- d) Atsižvelgiant į turimus mokslinės literatūros duomenis apie **centrinę miego apnėją (CMA)** ir galimą visų opioidų klasės vaistinių preparatų poveikį, reikia iš dalies pakeisti 4.4 skyriuje pateiktą įspėjimą, aprašant centrinės miego apnėjos pasireiškimo riziką vartojant kodeiną.
- e) Atsižvelgiant į turimus mokslinės literatūros duomenis apie **psichikos ir elgesio sutrikimo dėl opioidų vartojimo (PESOV) riziką** ir į esamus įspėjimus, pateiktus vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra opioidų, pavyzdžiui, kodeino, tramadolio ir kodeino bei ibuprofeno derinio, informaciniuose dokumentuose, reikia atnaujinti preparato charakteristikų santraukos 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius taip, kad būtų pabrėžta priklausomybės nuo vaistinių preparatų ir (arba) piktnaudžiavimo jais rizika, papildant juos neigiamomis psichikos ir elgesio sutrikimo dėl opioidų vartojimo pasekmėmis ir nustatytais rizikos veiksniais, naudojant jau patvirtintas formuluotes iš kitų opioidų informacinių dokumentų, ir rekomenduojant prieš kodeino vartojimo pradžią parengti vaistinio preparato vartojimo strategiją, kad būtų apribota gydymo trukmė.
- f) Atsižvelgiant į turimus mokslinės literatūros ir spontaninių pranešimų duomenis apie **atsitiktinio vaistinio preparato pavartojimo (vaikų apsinuodijimo) riziką**, reikia atitinkamai iš dalies pakeisti pakuotės lapelį, pabrėžiant būtinybę vaistinį preparatą laikyti saugioje ir nepasiekiamoje vietoje.

PRAC padarė išvadą, kad reikia atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino ir paracetamolio derinio, informacinius dokumentus.

Atitinkamai atnaujinamas pakuotės lapelis.

Turi būti atnaujintas pakuotės lapelio 2 skyrius, į jį įtraukiant **juodai apibrėžtą įspėjimą** (angl. *black box warning*) apie atitinkamo vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra opioidų, poveikio pobūdį ir priklausomybės nuo jo bei priklausomybės sindromo išsivystymo riziką, vadovaujantis įspėjimu, kuris neseniai buvo suderintas atliekant vienos veikliosios medžiagos (kodeino) periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo vertinimo ataskaitą (PSUSA/00000843/202501).

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 paracetamolio derinio, CMD(h) laikosi nuomonės,

kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra kodeino ir paracetamolio derinio, 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~~)

a. Vaistinių preparatų sąveika su gabapentinoidais

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.5 skyrius

Reikia įtraukti toliau nurodytą informaciją apie sąveiką.

Jei į preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrių jau įtraukta tokia formuluotė: „Vartojant <vaistinio preparato pavadinimas> kartu su (...), gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas, hipotenzija, gili sedacija, koma arba mirtis.“, siūlomas naujas tekstas (t. y. „gabapentinoidais (gabapentinu ir pregabalinu)“) gali būti įterptas į esamą sakinį. Jei ši formuluotė dar neįtraukta į preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrių, siūlomas naujas sakinyss gali būti įrašytas iškart po bet kokios esamos formuluotės apie sąveiką su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais, dėl kurios gali padidėti poveikis centrinei nervų sistemai (CNS).

Nuoroda į 4.4 skyrių turėtų būti pateikiama tik tada, kai sąveika, dėl kurios pasireiškia adityvus poveikis CNS ir kvėpavimo slopinimas, yra aprašyta ir 4.4 skyriuje. 4.4 skyriui naujų formuluočių nesiūloma.

Vartojant <vaistinio preparato pavadinimas> kartu su 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 vaistų sąrašą skyriuje „Kiti vaistai ir <vaistinio preparato pavadinimas>“ (pvz., su antrašte „Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui“ (ar panašia) arba „Šalutinio poveikio rizika padidėja, jeigu vartojate“ (ar panašia)).

Kiti vaistai ir [vaistinio preparato pavadinimas]

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

- **gabapentina arba pregabalina epilepsijai arba nervų sistemos sutrikimų sukeltam skausmui (neuropatiniam skausmui) gydyti:**

b. Odi rauko funkcijos sutrikimas ir kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Reikia įtraukti toliau nurodytą įspėjimą.

Vietoj esamos atitinkamo įspėjimo formuluotės reikia įtraukti toliau pateiktą tekstą (atitinkamai paryškintą ir pabrauktą).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Kodeinas gali sukelti Odi (Oddi) rauko funkcijos sutrikimą ir spazmus, todėl didėja tulžies pūslės ir latakų sistemos simptomų ir pankreatito rizika. Todėl pacientams, sergantiems pankreatitu ir

tulžies pūslės ir latakų sistemos ligomis, kodeino ir paracetamolio derinys turi būti skiriamas atsargiai.

- 4.8 skyrius

Į kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimų, kurių dažnis nežinomas, skiltį reikia įrašyti toliau nurodytą nepageidaujamą reakciją.

Jei nepageidaujama reakcija „Odi rauko funkcijos sutrikimas“ jau įtraukta į 4.8 skyrių nurodžius kitokį dažnį, tuomet reikėtų palikti esamą dažnį.

Odi rauko funkcijos sutrikimas

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Vietoj esamos atitinkamo įspėjimo formuluotės reikia įtraukti toliau pateiktą tekstą (atitinkamai paryškintą ir pabrauktą).

Įspėjimai 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 pūslės ir latakų sistemos uždegimu.

- 4 skyrius.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

Žarnyne esančio vožtuvo sutrikimas (Odi rauko (sfinkterio) funkcijos sutrikimas).

c. Hiperalgezija

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Jei panaši formuluotė dar neįtraukta, rekomenduojama atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kodeino ir paracetamolio derinio, informacinius dokumentus, kaip nurodyta toliau.

Kaip ir vartojant kitų opioidų, jei padidintos kodeino dozės nepakanka skausmui kontroliuoti, reikia apsvarstyti opioidų sukeltos hiperalgezijos galimybę. Gali būti nurodyta sumažinti doze arba peržiūrėti gydymą.

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jeigu vartojant <vaistinio preparato pavadinimas> pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų simptomų, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku:

- jaučiate skausmą arba padidėjusi jautrumą skausmui (hiperalgezija), kuris nepraeina padidinus vaisto dozę.

d. Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai, įskaitant centrinę miego apnėją

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Reikia įtraukti toliau nurodytą įspėjimą.

Toliau pateiktas tekstas turėtų būti įrašomas atskirai, nepriklausomai nuo jau esamos informacijos apie kvėpavimo slopinimą, paminėtą pastraipoje „Vartojimo kartu su benzodiazepinais ar panašiais raminamaisiais vaistiniais preparatais rizika“.

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

[Vaistinio 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, negalėjimas išmiegoti visą naktį neprabudus ar pernelyg didelis mieguistumas dienos metu. Jei Jūs ar kitas asmuo pastebėjote šių simptomų, kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali apsvarstyti galimybę sumažinti dozę.

e. Psichikos ir elgesio sutrikimai dėl opioidų vartojimo (PESOV)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.2 skyrius

Vartojimo metodas

(...)

Gydymo tikslai ir nutraukimas

Prieš pradėdant gydymą [vaistinio 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 gydytojas ir pacientas turėtų dažnai bendrauti, kad įvertintų tolesnio gydymo poreikį, apsvarstytų galimybę nutraukti gydymą ir prireikus pakoreguotų dozes. Kai pacientui nebereikia gydymo kodiniu, gali būti rekomenduojama dozę mažinti palaipsniui, siekiant išvengti simptomų, kurie pasireiškia staigiai nutraukus gydymą. Jei nėra tinkamos skausmo kontrolės, reikia apsvarstyti hiperalgezijos, pripratimo prie vaistinio preparato ir pagrindinės ligos progresavimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo trukmė

Jei esamame tekste jau nurodyta ilgiausia leistina vartojimo trukmė, toliau pateikta formuluotė turėtų būti įtraukta papildomai, o ne vietoj šio teksto.

Gydymo trukmė turi būti kuo trumpesnė, o pacientui arba jo globėjui reikia patarti kreiptis patarimo į gydytoją, jeigu skausmas nėra veiksmingai malšinamas.

- 4.4 skyrius

Esamą įspėjimą reikia iš dalies pakeisti, kaip nurodyta toliau (vietoje esamos atitinkamo įspėjimo formuluotės reikia įtraukti toliau pateiktą pastraipą).

Pripratimas prie vaistinio preparato ir psichikos ir elgesio sutrikimas dėl opioidų vartojimo (piktnaudžiavimas ir priklausomybė)

Pripratimas, fizinė ir psichologinė priklausomybė bei psichikos ir elgesio sutrikimas dėl opioidų vartojimo (PESOV) gali išsivystyti pakartotinai vartojant opioidų, tokių kaip [vaistinio preparato pavadinimas]. Pakartotinis [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimas gali sukelti PESOV. Didesnė dozė ir ilgesnė gydymo opioidais trukmė gali padidinti PESOV atsiradimo riziką. Piktnaudžiavimas arba sąmoningas netinkamas [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimas gali sukelti perdozavimą ir (arba) mirtį. PESOV išsivystymo rizika padidėja pacientams, kuriems patiems ar kurių šeimos nariams (tėvams ar broliams ir seserims) buvo nustatyta psichikos ir elgesio sutrikimų dėl psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo (įskaitant psichikos ir elgesio sutrikimus dėl alkoholio vartojimo), kurie šiuo metu vartoja tabaką, arba pacientams, kuriems buvo diagnozuota kitų psichikos sveikatos sutrikimų (pvz., didžioji depresija, nerimas ir asmenybės sutrikimai).

Prieš pradėdant gydymą [vaistinio 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 PESOV riziką ir požymius. Atsiradus šiems požymiams, pacientai turi kreiptis į gydytoją.

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

- 4.8 skyrius

Po lentelės arba aprašymo, kuriuose apibendrinamas šalutinis poveikis, reikia pridėti toliau pateiktą pastraipą.

Priklausomybė nuo vaistinių preparatų

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

Pakuotės lapelis

Vietoje esamos atitinkamo įspėjimo formuluotės reikia įtraukti toliau pateiktą tekstą (atitinkamai paryškintą ir pabrauktą).

- 2 skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pripratimas, priklausomybė ir priklausomybės sindromas

Šio vaisto sudėtyje yra kodeino, kuris yra opioidas. Jis gali sukelti priklausomybę ir (arba) priklausomybės sindromą.

Pakartotinai vartojant opioidų, vaistas gali tapti mažiau veiksmingas (priprantama prie jo poveikio ir tai vadinama pripratimu). Pakartotinis [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimas taip pat gali sukelti priklausomybę ir piktnaudžiavimą ir Jums gali išsivystyti priklausomybės sindromas, o tai gali baigtis gyvybei pavojingu perdozavimu. Šių šalutinio poveikio reiškinių rizika gali padidėti, kai skiriama didesnė dozė arba vaisto vartojama ilgesnį laiką.

Išsivysčius priklausomybei nuo šio vaisto arba priklausomybės sindromui, galite pajusti, kad nebekontroliuojate to, kokią vaisto dozę vartojate arba kiek dažnai vaistą vartojate.

Rizika tapti priklausomu nuo vaisto ar susirgti priklausomybės sindromu skiriasi kiekvienu konkrečiu atveju. Jums gali kilti didesnė priklausomybės nuo [vaistinio preparato pavadinimas] atsiradimo rizika, jeigu:

- **Jūs arba kas nors iš Jūsų šeimos narių kada nors piktnaudžiavo alkoholiu, receptiniais vaistais ar nelegaliais narkotikais arba buvo nuo jų priklausomas (toliau – priklausomybė);**
- **Jūs rūkote;**
- **kada nors turėjote problemų dėl nuotaikos (depresija, nerimas ar asmenybės sutrikimas) arba buvote gydyti psichiatro dėl kitų psichikos ligų.**

Gali būti, kad tapote priklausomas (-a) arba Jums išsivystė priklausomybės sindromas, jei vartodami [vaistinio preparato pavadinimas] pastebėjote bet kurį iš šių požymių:

- **Jūs norite vartoti vaistą ilgiau, nei rekomendavo gydytojas;**
- **Jums reikia didesnės vaisto dozės nei rekomenduojama;**
- **jaučiate, kad turite toliau vartoti vaistą, net jei jis nepadeda malšinti <skausmo>;**
- **vaistą vartojate ne dėl priežasčių, dėl kurių jis buvo išrašytas, pavyzdžiui, tam, kad išliktumėte ramus (-i) arba ramiau miegotumėte;**
- **ne kartą nesėkmingai bandėte mesti arba kontroliuoti vaisto vartojimą;**
- **nustojęs (-usi) vartoti vaistą jaučiatės blogai, o vėl pradėjęs (-usi) jį vartoti, pasijuntate geriau (tai vadinama abstinencijos reiškiniais).**

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 [vaistinio preparato pavadinimas]“).

- 3 skyrius

3. Kaip vartoti [vaistinio preparato pavadinimas]

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

Prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo metu gydytojas su Jumis aptars, ko galite tikėtis iš [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimo, kada ir kiek laiko turite jį vartoti, kada kreiptis į gydytoją ir kada reikia nutraukti jo vartojimą (taip pat žr. skyrių „Nustojus vartoti [vaistinio preparato pavadinimas]“).

Jei esame tekste jau nurodyta ilgiausia leistina vartojimo trukmė, toliau pateikta formuluotė turėtų būti įtraukta papildomai, o ne vietoj šio teksto.

[Vaistinio preparato pavadinimas] turėtų būti vartojamas kuo trumpiau – tik tol, kol jis būtinas simptomams palengvinti. Jeigu Jums vartojant vaistą skausmas nėra veiksmingai malšinamas, reikia pasitarti su gydytoju.

f. Atsitiktinis vaistinio preparato pavartojimas ir laikymas saugioje ir nepasiekiamoje vietoje

Pakuotės lapelis

- 5 skyrius.

Kur turėtumėte laikyti <vaistinio preparato pavadinimas>

(...)

Reikia įtraukti toliau nurodytą informaciją. Jei esame tekste jau pateikta rekomendacijų dėl laikymo (pvz., dėl temperatūros ar laikymo rakinamoje patalpoje / talpykloje), naują tekstą įtraukite iškart prieš esamą informaciją arba iškart po jos.

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

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2025 m. lapkričio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2025 m. gruodžio 28 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2026 m. vasario 26 d.