

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par kofeīna/kodeīna/paracetamola/propifenazona, acetilsalicilskābes/kofeīna/kodeīna/paracetamola periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā literatūrā un spontānos ziņojumos pieejamos datus par **opioīdu lietošanas traucējumu (OLT) risku** un ņemot vērā esošos brīdinājumus citu opioīdu saturošu zāļu informācijā, zāļu apraksta 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunkta atjauninājums ir pamatots, lai pastiprinātu zāļu dokumentācijā iekļauto informāciju par atkarības/zāļu ļaunprātīgas lietošanas risku, pievienojot informāciju par opioīdu lietošanas traucējumu negatīvajām sekām un riska faktoriem, kas identificēti saskaņā ar jau ieviestajiem formulējumiem citiem opioīdiem, un lai ierobežotu ārstēšanas ilgumu.

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par **centrālo miega apnoju (CMA)** un iespējamo opioīdu grupas zāļu iedarbību, 4.4. apakšpunktā ir jāgroza brīdinājums, lai aprakstītu centrālās miega apnojas risku, lietojot kodeīnu.

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par **hiperalgēziju**, tiek uzskatīts, ka zāļu apraksta 4.4. apakšpunkta atjaunināšana ir nepieciešama, lai brīdinātu par hiperalgēzijas risku, lietojot kodeīnu.

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par opioīdu un gabapentinoīdu (gabapentīna un pregabalīna) mijiedarbību un esošos brīdinājumus citu opioīdus saturošo zāļu informācijā, zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts ir jāatjaunina, lai atspoguļotu **mijiedarbību ar gabapentinoīdiem**.

Ņemot vērā pieejamos pēcreģistrācijas periodā saņemtos ziņojumus par klīniskiem gadījumiem un literatūras datus par kodeīnu, cēloņsakarība starp fiksētas devas kombinācijām un **pankreatītu/Odi sfinktera disfunkciju** tiek uzskatīta par vismaz pamatoti iespējamu, un zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts ir attiecīgi jāatjaunina kopā ar brīdinājumu 4.4. apakšpunktā.

Ņemot vērā pieejamos pēcreģistrācijas periodā saņemtos ziņojumus par klīniskiem gadījumiem un literatūras datus par acetilsalicilskābi, cēloņsakarība starp fiksētas devas kombinācijām, kas satur acetilsalicilskābi, un **Kounis sindromu** tiek uzskatīta par vismaz pamatoti iespējamu, un zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts ir attiecīgi jāatjaunina kopā ar 4.4. apakšpunktā minēto brīdinājumu.

Ņemot vērā pieejamos pēcreģistrācijas periodā saņemtos ziņojumus par klīniskiem gadījumiem un **nejaušas iedarbības (bērnu intoksikācijas)** risku, lietošanas instrukcija ir attiecīgi jāgroza, lai uzsvērtu nepieciešamību uzglabāt zāles drošā un aizsargātā vietā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par kofeīnu/kodeīnu/paracetamolu/propifenazonu, acetilsalicilskābi/kofeīnu/kodeīnu/paracetamolu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur kofeīnu/kodeīnu/paracetamolu/propifenazonu, acetilsalicilskābi/kofeīnu/kodeīnu/paracetamolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ierosinātās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Opioīdu lietošanas traucējumi

Zāļu apraksts

- 4.2. apakšpunkts

Lietošanas veids

...

Ārstēšanas mērķi un pārtraukšana

Uzsākot ārstēšanu ar [zāļu nosaukums], kopā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju, tostarp par ārstēšanas ilgumu un ārstēšanas mērķiem, kā arī par ārstēšanas beigu plānu saskaņā ar sāpju mazināšanas vadlīnijām. Ārstēšanas laikā ārstam ir bieži jāsažinās ar pacientu, lai novērtētu nepieciešamību turpināt ārstēšanu, apsvērtu tās pārtraukšanu un, ja nepieciešams, pielāgotu devu. Ja pacientam vairs nav vajadzīga ārstēšana ar kodeīnu, devu ieteicams samazināt pakāpeniski, lai novērstu abstinences simptomus. Ja sāpju kontrole netiek nodrošināta, jāapsver hiperalgēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapijas ilgums

Ja ir teksts, kas nosaka maksimālo lietošanas ilgumu, tam būtu jāpievieno tālāk norādītais formulējums, nevis jāaizstāj esošais teksts.

[Zāļu nosaukums] nedrīkst lietot ilgāk, nekā nepieciešams.

- 4.4. apakšpunkts

Esošais brīdinājums būtu jāgroza šādi (attiecīgajā brīdinājumā esošais formulējums būtu jāaizstāj ar šādu rindkopu atbilstoši nepieciešamībai):

Tolerance un opioīdu lietošanas traucējumi (launprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtoti lietojot opioīdus, piemēram, [zāļu nosaukums], var attīstīties tolerance, fiziska un psiholoģiska atkarība un opioīdu lietošanas traucējumi (OLT). Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt OLT. Lielāka deva un ilgāka opioīdu lietošana var palielināt OLT attīstības risku. [Zāļu nosaukums] launprātīga lietošana vai tiša nepareiza lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. OLT attīstības risks ir palielināts pacientiem, kuriem personīgajā vai ģimenes anamnēzē (vecākiem, brāļiem vai māsām) ir saistība ar vielu lietošanas traucējumiem (tai skaitā alkohola lietošanas traucējumiem), pašreizējiem tabakas lietotājiem vai pacientiem ar citiem psihiskās veselības traucējumiem (piemēram, smagu depresiju, trauksmi un personības traucējumiem) personīgajā anamnēzē.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar [zāļu nosaukums], kā arī ārstēšanas laikā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas mērķiem un pārtraukšanas plānu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un tās laikā pacients ir jāinformē arī par OLT risku un pazīmēm. Ja rodas šādas pazīmes, pacientiem jāiesaka sazināties ar savu ārstu.

Pacienti būs jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas pazīmes, kas liecina par zāļu (piemēram, pārāk ātrs pieprasījums atkārtoti izrakstīt zāles). Tas ietver opioīdu un psihoaktīvo zāļu

(piemēram, benzodiazepīnu) vienlaicīgas lietošanas pārskatīšanu. Pacienti ar OLT pazīmēm un simptomiem jāapsver konsultēties ar atkarību speciālistu.

- 4.8. apakšpunkts

Zem tabulas vai apraksta, kurā apkopotas blakusparādības, jāpievieno šāda rindkopa:

Atkarība no zālēm

Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana, pat terapeitiskās devās, var izraisīt atkarību. Atkarības risks var būt dažāds atkarībā no pacienta individuālajiem riska faktoriem, devas un opioīdu terapijas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

Esošais attiecīgā brīdinājuma formulējums jāaizstāj ar šādu tekstu, kas izcelts treknrakstā un attiecīgi pasvītrots.

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tolerance, atkarība un pieradums

<u>Šīs zāles satur kodeīnu, kas ir opioīdu grupas zāles. Tas var izraisīt atkarību un/vai pieradumu.</u>

Atkārtoti lietojot opioīdus, var mazināties zāļu efektivitāte (veidojas pieradums, ko sauc par toleranci). [Zāļu nosaukums] atkārtota lietošana var izraisīt arī atkarību, launprātīgu lietošanu un pieradumu, kas var izraisīt dzīvībai bīstamu pārdozēšanu. Šo blakusparādību risks var paaugstināties, palielinot devu un pagarinot lietošanas ilgumu.

Atkarība vai pieradums var likt justies tā, it kā Jūs vairs nevarat kontrolēt, cik daudz vai cik bieži šīs zāles jālieto.

Atkarības vai pieraduma risks dažādiem cilvēkiem ir atšķirīgs. Jums var būt lielāks atkarības vai pieraduma pie [zāļu nosaukums] risks, ja:

- jūs esat vai kāds jūsu ģimenes loceklis jebkad ir launprātīgi lietojis alkoholu, recepšu zāles vai nelegālas narkotikas, vai bijis atkarīgs no šīm vielām (ir bijis "pieradums");

- jūs smēķējat;

- jums jebkad ir bijuši garastāvokļa traucējumi (depresija, trauksme vai personības traucējumi) vai psihiatrs Jums ir ārstējis citas psihiskas slimības.

Jā [zāļu nosaukums] lietošanas laikā jūs pamanāt kādu no tālāk minētajām pazīmēm, tas var liecināt, ka esat kļuvis atkarīgs vai pieradis pie šīm zālēm:

- Jums nepieciešams lietot zāles ilgāk, nekā ieteicis ārsts;

- Jums nepieciešama lielāka deva, nekā ieteikts;

- Jums var rasties sajūta, ka ir jāturpina lietot šīs zāles, pat ja tās nepalīdz mazināt <sāpes> <vai> <drudzi>;

- Jūs lietojat šīs zāles tādu iemeslu dēļ, kuru dēļ tās nav izrakstītas, piemēram, "lai saglabātu mieru" vai "lai palīdzētu aizmigt";

- Jūs esat veicis atkārtotus, nesekmīgus mēģinājumus pārtraukt vai kontrolēt zāļu lietošanu;
- pārtraucot lietot zāles, Jūs jūtaties slikti, bet jūtaties labāk, ja atkārtoti lietojat zāles ("abstinences efekts").

Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, sazinieties ar ārstu, lai apspriestu Jums piemērotāko ārstēšanas veidu, tostarp to, kad ir lietderīgi pārtraukt zāļu lietošanu un kā izdarīt to droši (skatīt 3. punktu, "Ja pārtraucat lietot [zāļu nosaukums]").

- 3. punkts

3. Kā lietot [zāļu nosaukums]

<Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts <vai farmaceits> Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt <ārstam> <vai> <farmaceitam>.>

<Ieteicamā deva ir...>

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā ārsts ar Jums pārrunās, ko jūs varētu sagaidīt no [zāļu nosaukums] lietošanas, kad un cik ilgi tās lietot, kad sazināties ar ārstu un kad lietošanu pārtraukt (skatīt arī sadaļu "Ja pārtraucat lietot [zāļu nosaukums]").

Ja esošajā tekstā ir norādīts maksimālais lietošanas ilgums, turpmāk minētais formulējums jāpievieno šim tekstam, nevis jāievieto tā vietā.

[Zāļu nosaukums] jālieto iespējami isāku laika periodu, kāds nepieciešams simptomu mazināšanai.

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Centrālā miega apnoja

Ja līdzīgs formulējums vēl nav ieviests, kodeīnu saturošu fiksētu devu kombināciju informācijā ieteicams izdarīt šādas izmaiņas (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tostarp centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana palielina CMA risku no devas atkarīgā veidā. Pacienti, kuriem ir CMA, jāapsver opioīdu kopējās devas samazināšana.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

[Zāļu nosaukums] var izraisīt ar elpošanu saistītus miega traucējumus, piemēram, miega apnoju (elpošanas pārtraukumi miegā) un ar miegu saistītu hipoksēmiju (zemu skābekļa līmeni asinīs).

Iespējamie simptomi var būt elpošanas pārtraukumi miegā, pamošanos naktī elpas trūkuma dēļ, grūtības saglabāt miegu vai pārmērīga miegainība dienas laikā. Ja Jūs vai kāda cita persona novēro šos simptomus, sazinieties ar ārstu. Ārsts var apsvērt devas samazināšanu.

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Hiperalgēzija

Ja līdzīgs formulējums vēl nav ieviests, kodeīnu saturošu fiksētu devu kombināciju informācijā ieteicams izdarīt šādas izmaiņas (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**).

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Tāpat kā citu opioīdu lietošanas gadījumā, ja, palielinot kodeīna devu, netiek nodrošināta pietiekama sāpju kontrole, jāapsver opioīdu izraisītas hiperalgēzijas iespējamība. Var būt indicēta devas samazināšana vai ārstēšanas pārskatīšana.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu <vai> <farmaceitu> <vai> medmāsu>, ja Jums [Zāļu nosaukums] lietošanas laikā rodas kāds no tālāk minētajiem simptomiem:

Jums ir sāpes vai paaugstināta jutība pret sāpēm (hiperalgēzija), kā rezultātā Jūs nereaģējat uz lielāku zāļu devu.

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

Zāļu mijiedarbība ar gabapentinoīdiem

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību. Ja zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā jau ir iekļauts identisks formulējums: "Vienlaicīga <zāļu nosaukums> lietošana kopā ar [...] var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, dziļu sedāciju, komu vai nāvi", esošajam teikumam var pievienot jaunu ierosināto tekstu (t. i., "gabapentinoīdi (gabapentīns un pregabalīns)"). Ja zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā nav iekļauts identisks formulējums kā iepriekšējā teikumā, jauno ierosināto teikumu var pievienot tieši pēc jebkura esošā formulējuma par mijiedarbību ar citām centrālas iedarbības zālēm, kas var izraisīt ietekmes uz CNS pastiprināšanos (piemēram, tieši aiz esošā formulējuma "Lietojot vienlaikus <zāļu nosaukums> un citas centrālas iedarbības zāles, tai skaitā alkoholu, jāņem vērā ietekmes uz CNS pastiprināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu)").

<Zāļu nosaukums> lietošana vienlaikus ar citiem centrālo nervu sistēmu nomācošiem līdzekļiem [...]
gabapentinoīdiem (gabapentīnu un pregabalīnu) var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, dzīļu sedāciju, komu vai nāvi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Jāpievieno esošajam uzskaitījumu sarakstam sadaļā "Citas zāles un <zāļu nosaukums >" (piemēram, ar apakšvirsrakstu "Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot" (vai tamlīdzīgi) vai "Blakusparādību risks palielinās, ja lietojat" (vai tamlīdzīgi).)

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Gabapentīns vai pregabalīns, lai ārstētu epilepsiju vai sāpes, ko izraisa nervu bojājumi (neiropatiskas sāpes)

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Pankreatīts un Odi sfinktera disfunkcija

Zāļu apraksts

Esošais attiecīgā brīdinājuma formulējums jāaizstāj ar šādu tekstu, kas izcelts treknrakstā un attiecīgi pasvītrots.

- 4.4. apakšpunkts

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Kodeīna lietošana var izraisīt Odi sfinktera disfunkciju un spazmas, tādējādi palielinot žultsceļu simptomu un pankreatīta risku. Tādēļ kodeīnu saturošas zāles ir jālieto piesardzīgi pacientiem ar pankreatītu un žultsceļu slimībām.

- 4.8. apakšpunkts

Ja 4.8. apakšpunktā ar citu biežumu jau ir iekļautas nevēlamās blakusparādības "pankreatīts" un "Odi sfinktera disfunkcija", esošais biežums ir jā saglabā.

Orgānu sistēmu klasei "Kuņģa un zarnu trakta traucējumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

pankreatīts

vai fiksētas devas kombinācijām, ja pankreatīts jau ir iekļauts sarakstā:

"pankreatīts, **tai skaitā** akūts **pankreatīts** pacientiem, kuriem veikta holecistektomija"

Orgānu sistēmu klasei "Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Odi sfinktera disfunkcija

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Esošais attiecīgā brīdinājuma formulējums jāaizstāj ar šādu tekstu, kas izcelts treknrakstā un attiecīgi pasvītrots.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

(..)

Sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas stipras sāpes vēdera augšdaļā, kas, iespējams, izstaro uz muguru, ir slikta dūša, vemšana vai drudzis, jo tie var būt simptomi, kas saistīti ar aizkuņģa dziedzera iekaisumu (pankreatīts) un žultsceļu sistēmas iekaisumu.

- 4. punkts.

Citas iespējamās blakusparādības:

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Simptomi, kas saistīti ar aizkuņģa dziedzera iekaisumu (pankreatīts) un žultsceļu sistēmas iekaisumu (traucējums, kas ietekmē vārstu zarnās un ko sauc par Odi sfinktera disfunkciju), piemēram, stipras sāpes vēdera augšdaļā, kas, iespējams, izstaro uz muguru, slikta dūša, vemšana vai drudzis.

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Kounis sindroms

Ja līdzīgs formulējums vēl nav ieviests, acetilsalicilskābi saturošām fiksētās devas kombinācijām zāļu informācijā ieteicams izdarīt šādas izmaiņas (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots).

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Ietekme uz kardiovaskulāro un cerebrovaskulāro sistēmu

(..)

Ir zināts par Kounis sindroma gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar acetilsalicilskābi saturošām zālēm. Kounis sindroms ir definēts kā kardiovaskulāri simptomi, kas ir sekundāri alerģiskai vai paaugstinātas jutības reakcijai, kas saistīta ar koronāro artēriju sašaurināšanos un var izraisīt miokarda infarktu.

- 4.8. apakšpunkts

OSK "Sirdsdarbības traucējumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Kounis sindroms

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Lietojot acetilsalicilskābi, zinots par alerģiskas reakcijas pazīmēm uz šīm zālēm, tai skaitā elpošanas traucējumiem, sejas un kakla pietūkumu (angioedēma), sāpēm krūtīs. Nekavējoties pārtrauciet [zāļu nosaukums] lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestu, ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm.

- 4. punkts

Iespējamās blakusparādības

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

Sāpes krūtīs, kas var būt pazīme potenciāli nopietnai alerģiskai reakcijai, ko dēvē par Kounis sindromu.

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Nejauša pakļaušana iedarbībai un uzglabāšana drošā un aizsargātā vietā

Lietošanas instrukcija

- 5. punkts.

Kur Jums būtu jāglabā <zāļu nosaukums>

(..)

Jāpievieno šāda informācija. Ja jau ir iekļauts teksts par uzglabāšanas ieteikumiem (piemēram, attiecībā uz temperatūru vai slēgtu vietu), jaunais teksts pēc vajadzības jāpievieno tieši virs vai tieši zem esošās informācijas.

Uzglabājiēt šīs zāles drošā un aizsargātā vietā, kur citi cilvēki tām nevar piekļūt. Cilvēkiem, kuriem šīs zāles nav paredzētas, tās var nodarīt nopietnu kaitējumu un izraisīt nāvi.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> nostājas pieņemšana	2026. gada janvāra <i>CMDh</i> sanāksme
Nostājas pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2026. gada 15. marts
Nostājas ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2026. gada 14. maijs