

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 kodeīna/ibuprofēna periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

- Ņemot vērā pieejamos pēcreģistrācijas gadījumu ziņojumus un literatūras datus par **zāļu atkarības/zāļu ļaunprātīgas lietošanas risku** un ņemot vērā citu opioīdus saturošu zāļu, piemēram, tramadola, zāļu informācijā esošos brīdinājumus, ir jāatjauno zāļu apraksta 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunkts, lai pastiprinātu brīdinājumus par zāļu atkarības/zāļu ļaunprātīgas lietošanas risku, pievienojot opioīdu lietošanas traucējumu negatīvās sekas un riska faktorus, kas identificēti saskaņā ar formulējumiem, kuri jau ir ieviesti attiecībā uz citiem opioīdiem, un iesakot pirms kodeīna lietošanas sākšanas izveidot zāļu lietošanas stratēģiju, lai ierobežotu ārstēšanas ilgumu.
- Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par **centrālo miega apnoju (CMA)** un iespējamo opioīdu klases iedarbību, 4.4. apakšpunktā ir jāgroza esošais brīdinājums, lai aprakstītu centrālās miega apnojas risku, lietojot kodeīnu.
- Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par **hiperalgēziju**, par pamatotu ir uzskatāma zāļu apraksta 4.4. apakšpunkta atjaunošana, lai brīdinātu par hiperalgēzijas risku, lietojot kodeīnu.
- Ņemot vērā pieejamos pēcreģistrācijas gadījumu ziņojumus un literatūrā pieejamos datus par ibuprofēnu, cēloņsakarība starp kodeīna/ibuprofēna lietošanu un **Kounis sindromu** tiek uzskatīta par vismaz pamatoti iespējamu un zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts jāatjauno kopā ar brīdinājumu 4.4. apakšpunktā.
- Ņemot vērā pieejamos pēcreģistrācijas ziņojumus par **intoksikācijas risku bērniem**, lietošanas instrukcija ir attiecīgi jāgroza, lai uzsvērtu nepieciešamību uzglabāt fiksēto devu kombinētās zāles drošā vietā.
- Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par mijiedarbību starp opioīdiem un gabapentinoīdiem (gabapentīnu un pregabalīnu) un ņemot vērā esošos brīdinājumus citu opioīdus saturošu zāļu informācijā, ir jāatjauno zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts, lai atspoguļotu **mijiedarbību ar gabapentinoīdiem**.
- Ņemot vērā literatūras datus un spontānos ziņojumus par **pankreatītu / Odi sfinktera disfunkciju**, tostarp dažus gadījumus ar ciešu saistību laikā, un ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, cēloņsakarība starp kodeīna lietošanu un pankreatītu / Odi sfinktera disfunkciju ir vismaz pamatoti iespējama un zāļu informācija ir atbilstoši jāgroza.

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 kodeīnu/ibuprofēnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo(-ās) vielu(-as) ibuprofēnu/kodeīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās 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

Tālāk sniegtā norāde <recepšu zāļu gadījumā> ir piemērojama, ja fiksētu devu kombinācija var būt pieejama bez receptes.

Lietošanas veids

...

Ārstēšanas mērķi un pārtraukšana

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar [zāļu nosaukums], saskaņā ar sāpju mazināšanas vadlīnijām kopā ar pacientu jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju, tostarp ārstēšanas ilgumu un mērķiem, kā arī ārstēšanas beigšanas plānu. Ārstēšanas laikā <recepšu gadījumā> ir jābūt biežai sazinai starp ārstu un pacientu, lai izvērtētu nepieciešamību turpināt ārstēšanu, apsvērtu ārstēšanas pārtraukšanu un, ja nepieciešams, pielāgotu devas. Ja pacientam vairs nav nepieciešama terapija ar kodeīnu, būtu ieteicams pakāpeniski samazināt devu, lai novērstu abstinences simptomus. Ja nav pietiekamas sāpju kontroles, jāapsver hiperalgēzijas iespēja, tolerance un pamatslimības progresēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas ilgums

[Zāļu nosaukums] nedrīkst lietot ilgāk, nekā nepieciešams.

- 4.4. apakšpunkts

Esošais brīdinājums jāmaina šādi (jāņem vērā attiecīgā brīdinājuma esošais formulējums):

Tolerance un opioīdu lietošanas traucējumi (ļauņprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtoti ievadot 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. Ļauņprātīga lietošana [zāļu nosaukums] vai tīša neatbilstoša lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi.

Ir ziņots par nopietniem klīniskiem iznākumiem, tostarp letāliem, kuri saistīti ar kodeīna/ibuprofēna kombināciju ļauņprātīgu lietošanu un atkarību, it īpaši, ja lietoti ilgstoši, pārsniedzot ieteicamās devas. Tie ietvēra ziņojumus par kuņģa un zarnu trakta perforācijām, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, smagu anēmiju, nieru mazspēju, nieru kanāliņu acidozi un smagu hipokaliēmiju, kas saistīta ar ibuprofēna sastāvdaļas lietošanu.

OLT attīstības risks ir palielināts pacientiem, kuriem personīgajā vai ģimenes anamnēzē (vecākiem vai brāļiem un māsām) ir bijuši vielu lietošanas traucējumi (tostarp alkohola lietošanas traucējumi), pašreizējiem tabakas lietotājiem vai pacientiem ar citiem garīgās veselības traucējumiem (piemēram, smagu depresiju, trauksmi un personības traucējumiem).

Pirms ārstēšanas ar [zāļu nosaukums] uzsākšanas un ārstēšanas laikā ar pacientu, jāsaskano ārstēšanas mērķi un pārtraukšanas plāns (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un tās laikā, pacients jāinformē arī par OLT riskiem un pazīmēm, kā arī nopietniem iznākumiem. Ja rodas šīs pazīmes, pacientiem jāiesaka sazināties ar ārstu. Pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas var rasties abstinences simptomi, piemēram, nemierīgums un aizkaitināmība.

Pacienti būs jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas pazīmes, kas liecina par zāļu meklēšanu (piemēram, pārāk ātrs pieprasījums atkārtoti izrakstīt zāles). Tas ietver vienlaikus lietoto opioīdu un psihoaktīvo zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) pārskatīšanu. Pacientiem ar OLT pazīmēm un simptomiem jāiesaka 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 no zālēm. Atkarības risks no zālēm var atšķirties atkarībā no pacienta individuālajiem riska faktoriem, devām un opioīdu terapijas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

Pašreizējais attiecīgā brīdinājuma formulējums ir skaidri jānorāda kā ierāmēts brīdinājums, esošais teksts ir jānorāda šādi.

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tolerance, atkarība un pieradums

Šīs zāles satur kodeīnu, kas ir opioīds. Atkārtoti lietojot opioīdus, zāles var būt mazāk efektīvas (Jūs pie tām pierodat, un to sauc par toleranci). Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt arī atkarību, pieradumu un launprātīgu lietošanu, kas, savukārt, var izraisīt dzīvībai bīstamu pārdozēšanu. Ja lietojat <zāļu nosaukums> ilgāk par ieteikto laiku vai lielākās devās, nekā ieteikts, **šo blakusparādību risks var palielināties un** Jums **arī** pastāv nopietna kaitējuma risks. Tās ietver nopietnu kaitējumu kuņģim/zarnām un nierēm, kā arī ļoti zems kālija līmenis asinīs. Tās var būt letālas (skatīt 4. punktu).

Atkarība vai pieradums var likt Jums justies tā, ka vairs nekontrolējat, cik daudz zāļu jālieto vai cik bieži tās jālieto.

Atkarības vai pieraduma risks katram cilvēkam ir atšķirīgs. Jums var būt lielāks risks kļūt atkarīgam vai pierast pie [zāļu nosaukums], ja:

- Jūs vai kāds no Jūsu ģimenes locekļiem jebkad ir pārmērīgi lietojis vai bijis atkarīgs no alkohola, recepšu zālēm vai nelegālajām narkotikām (“atkarība”);

- Jūs esat smēkētājs;

- Jums kādreiz ir bijuši garastāvokļa traucējumi (depresija, trauksme vai personības traucējumi) vai esat ārstējies pie psihiatra citu garīgu slimību dēļ.

Ja [zāļu nosaukums] lietošanas laikā pamanāt kādu no tālāk minētajām pazīmēm, tas var liecināt par to, ka esat kļuvis atkarīgs vai Jums izveidojies pieradums:

– Jums nepieciešams lietot zāles ilgāk, nekā noteicis ārsts;

– Jums nepieciešama lielāka deva, nekā ieteikts;

– Jums var būt sajūta, ka jāturpina lietot zāles, pat ja tās nepalīdz mazināt sāpes;

– Jūs lietojat zāles citu iemeslu dēļ, nevis tā iemesla dēļ, kam tās parakstītas, piemēram, lai “saglabātu mieru” vai “palīdzētu aizmigt”;

– Jūs esat veicis atkārtotus, neveiksmīgus mēģinājumus pārtraukt vai kontrolēt zāļu lietošanu;

– kad pārtraucat lietot zāles, Jūs jūtaties slikti, un pēc atkārtotas zāļu lietošanas jūtaties labāk (“abstinences efekti”).

Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm, konsultējieties ar ārstu, lai pārrunātu Jums piemērotāko ārstēšanas veidu, tostarp to, kad ir nepieciešams pārtraukt ārstēšanu un kā to droši izdarīt (skatīt 3. punktu “Ja pārtraucat lietot [zāļu nosaukums]”).

- 3. punkts

3. Kā lietot [zāļu nosaukums]

Tālāk sniegtā norāde <Ja Jums parakstītas [zāļu nosaukums]> attiecas uz gadījumiem, kad fiksēto devu kombinācija var būt pieejama bez receptes.

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

<Ieteicamā deva ir...>

<Ja Jums ir parakstītas [zāļu nosaukums],>pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā ārsts ar Jums pārrunās, ko Jūs varētu sagaidīt no [zāļu nosaukums] lietošanas, kad un cik ilgi tās jālieto, kad jāsažinās ar ārstu un kad jāpārtrauc to lietošana (skatīt arī “Ja pārtraucat lietot [zāļu nosaukums]”).

Centrālā miega apnoja

Ja līdzīgs formulējums vēl nav ieviests, kodeīnu/ibuprofēnu saturošu zāļu informācijā ir ieteicamas šādas izmaiņas (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots).

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioidi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tostarp centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioidu lietošana palielina CMA risku atkarībā no devas. Pacienti, kuriem ir CMA, jāapsver iespēja samazināt kopējo opioidu devu.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

[Zāļu nosaukums] var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, piemēram, miega apnoju (elpošanas pārtraukumi miega laikā) un ar miegu saistītu hipoksēmiju (zemu skābekļa līmeni asinīs). Simptomi var būt elpošanas pārtraukumi miega laikā, pamošanās naktī elpas trūkuma dēļ, grūtības saglabāt miegu vai pārmērīga miegainība dienas laikā. Ja Jūs vai kāda cita persona novērojat šos simptomus, sazinieties ar ārstu. Ārsts var apsvērt devas samazināšanu.

Hiperalgēzija

Ja līdzīgs formulējums vēl nav ieviests, kodeīnu/ibuprofēnu saturošu zāļu informācijā ir ieteicamas šādas izmaiņas (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots).

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Tāpat kā lietojot citus opioīdus, nepietiekamas sāpju kontroles gadījumā, reaģējot uz palielinātu kodeīna devu, jāapsver opioīdu izraisītas hiperalgēzijas iespējamība. Var būt indicēta devas samazināšana vai ārstēšanas pārskatīšana.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet ārstam <vai> <farmaceitam> <vai medmāsai>, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem [zāļu nosaukums] <lietošanas> laikā

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

Kounis sindroms

Ja līdzīgs formulējums vēl nav ieviests, kodeīnu/ibuprofēnu saturošu zāļu informācijā ir ieteicamas šādas izmaiņas (jaunais teksts **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots).

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Kardiovaskulāra un cerebrovaskulāra ietekme

(...)

Ir ziņots par Kounis sindroma gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar ibuprofēnu saturošām zālēm, piemēram, [zāļu nosaukums]. Kounis sindroms ir definēts kā kardiovaskulāri simptomi, kas ir sekundāri alergiskai vai paaugstinātas jutības reakcijai, kura saistīta ar koronāro artēriju sašaurināšanos un, iespējams, var izraisīt miokarda infarktu.

- 4.8. apakšpunkts

Tālāk norādītā blakusparādība jāpievieno zem SOK Sirds funkcijas traucējumi ar biežumu “nav zināms”:

Kounis sindroms

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Lietojot ibuprofēnu, ir ziņots par alergiskas reakcijas pazīmēm pret šīm zālēm, tostarp elpošanas traucējumiem, sejas un kakla zonas pietūkumu (angioedēma), sāpēm krūtīs. Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties pārtrauciet lietot [zāļu nosaukums] un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestu.

- 4. punkts

Iespējamās blakusparādības

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Sāpes krūtīs, kas var būt potenciāli nopietnas alergiskas reakcijas pazīme, ko sauc par Kounis sindromu.

Nejauša iedarbība un uzglabāšana drošā vietā

Lietošanas instrukcija

- 5. punkts

Kur uzglabāt <zāļu nosaukums>

[...]

Jāpievieno šāda informācija. Ja ir teksts par uzglabāšanas ieteikumiem (piemēram, par temperatūru vai slēgtu telpu), pievienojiet jauno tekstu tieši virs vai tieši zem esošās informācijas.

Uzglabāt šīs zāles drošā vietā, kur tām nevar piekļūt citas personas. Tās var radīt nopietnu kaitējumu un būt nāvējošas cilvēkiem, ja nav viņiem paredzētas.

Zāļu mijiedarbība ar gabapentinoīdiem

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

Mijiedarbība jāpievieno šādi. Ja identisks formulējums jau ir iekļauts zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā kā “<Zāļu> lietošana vienlaikus ar [...] var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, dziļu sedāciju, komu vai nāvi.”, jauno ierosināto tekstu (t.i., “gabapentinoīdiem (gabapentīnu un pregabalīnu)”) var pievienot esošajam teikumam. Ja identisks formulējums kā iepriekšējā teikumā, nav iekļauts zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā, jauno ierosināto teikumu var pievienot tieši aiz jebkura esošā formulējuma par mijiedarbību ar citām centrālas iedarbības zālēm, kas varētu izraisīt CNS iedarbības pastiprināšanos (piemēram, tieši pēc “<Zāļu> lietošanas vienlaikus ar citām centrālas iedarbības zālēm, tostarp alkohola, gadījumā jāņem vērā CNS ietekmes pastiprināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).”).

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

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Jāpievieno esošajam aizzīmju sarakstam punktā “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 līdzīgi) vai “Blakusparādību risks palielinās, ja lietojat” (vai līdzīgi)).

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

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

- Gabapentīns vai pregabalīns epilepsijas vai nervu bojājumu izraisītu sāpju (neiropātisku sāpju) ārstēšanai

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi, pankreatīts un Odi sfinktera disfunkcija

Zāļu apraksts

Esošais attiecīgā brīdinājuma formulējums jāaizstāj ar šādu tekstu, kas pēc vajadzības ir izcelts treknrakstā un pasvītrots.

- 4.4. apakšpunkts

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Kodeīns var izraisīt Odi sfinktera disfunkciju un spazmas, tādējādi palielinot žults izvades sistēmas simptomu un pankreatīta risku. Tādēļ pacientiem ar pankreatītu un žults izvades sistēmas slimībām kodeīns/ibuprofēns jālieto piesardzīgi.

- 4.8. apakšpunkts

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

Šī nevēlamā blakusparādība jāpievieno zem SOK “Kuņģa un zarnu trakta traucējumi” ar biežumu “nav zināms”:

pankreatīts

Šī nevēlamā blakusparādība jāpievieno zem SOK “Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi” ar biežumu “nav zināms”:

Odi sfinktera disfunkcija

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Esošais attiecīgā brīdinājuma formulējums jāaizstāj ar šādu tekstu, kas pēc vajadzības ir izcelts treknrakstā un pasvītrots.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[...]

Sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas stipras sāpes vēdera augšdaļā, kas var izstarot uz muguru, slikta dūša, vemšana vai drudzis, jo tie var būt simptomi, kas saistīti ar aizkuņģa dziedzera iekaisumu (pankreatītu) un žults izvades sistēmu.

- 4. punkts

Citas iespējamās blakusparādības:

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Simptomi, kas saistīti ar aizkuņģa dziedzera iekaisumu (pankreatītu) un žults izvades sistēmu (traucējums, kas ietekmē vārstu zarnās, ko sauc par Odi sfinktera disfunkciju), piemēram, stipras sāpes vēdera augšdaļā, kas var izstarot uz muguru, slikta dūša, vemšana vai drudzis.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> nostājas pieņemšana:	2024. gada jūlija <i>CMDh</i> sanāksme
Nostājas pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	08/09/2024
Nostājas ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	07/11/2024