

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

- a) Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus un spontānos ziņojumus par **mijiedarbību starp opioīdiem un gabapentinoīdiem** (gabapentīnu un pregabalīnu), kā arī, ņemot vērā esošos brīdinājums citā opioīdus saturošu zāļu informācijā, ir pamatota zāļu apraksta 4.5. apakšpunkta atjaunināšana, lai atspoguļotu mijiedarbību ar gabapentinoīdiem.
- b) Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamos datus par **Odi sfinktera disfunkciju**, kā arī, ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, tiek uzskatīts, ka cēloņsakarība starp kodeīna/paracetamola lietošanu un Odi sfinktera disfunkciju ir vismaz pamatoti iespējama. Tāpēc ir atbilstoši jāgroza zāļu informācija, un ir pamatota 4.4. un 4.8. apakšpunkta atjaunināšana.
- c) Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par **hiperalgēziju**, kā arī, ņemot vērā esošos brīdinājumus citā opioīdus, piemēram, kodeīnu, morfīnu un kodeīnu/ibuprofēnu saturošu zāļu informācijā, zāļu apraksta 4.4. apakšpunkta atjaunināšana tiek uzskatīta par pamatotu, lai brīdinātu par **hiperalgēzijas** risku kodeīna lietošanas laikā.
- d) Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par **centrālo miega apnoju (CMA)**, kā arī iespējamo opioīdiem raksturīgo klases efektu, ir jāgroza brīdinājums 4.4. apakšpunktā, lai aprakstītu centrālās miega apnojas risku kodeīna lietošanas laikā.
- e) Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par **opioīdu lietošanas traucējumu (OLT) risku**, kā arī, ņemot vērā esošos brīdinājums citā opioīdus, piemēram, kodeīnu, tramadolu un kodeīnu/ibuprofēnu, saturošu zāļu informācijā, ir pamatota zāļu apraksta 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunkta atjaunināšana, lai uzsvērtu marķējuma informāciju par zāļu atkarības/zāļu ļaunprātīgas lietošanas risku, pievienojot informāciju par opioīdu lietošanas traucējumu negatīvajām sekām un identificētajiem riska faktoriem atbilstoši formulējumiem, kas jau iekļauti citu opioīdu informācijā, kā arī iesakot izveidot zāļu lietošanas stratēģiju pirms kodeīna lietošanas uzsākšanas, lai ierobežotu ārstēšanas ilgumu.
- f) Ņemot vērā literatūrā un spontānos ziņojumos pieejamos datus par **risku būt nejauši pakļautam iedarbībai (intoksikācijas pediatriiskajiem pacientiem)**, atbilstoši jāgroza lietošanas instrukcija, uzsverot nepieciešamību uzglabāt zāles drošā un aizsargātā vietā.

PRAC secināja, ka atbilstoši jāgroza kodeīnu/paracetamolu saturošu zāļu informācija.

Lietošanas instrukcijā ir veikti atbilstoši grozījumi.

Atjaunot lietošanas instrukcijas 2. punktu, pievienojot **melnās kastes brīdinājumu** par opioīdus saturošu zāļu īpašībām un atkarības un pieraduma risku atbilstoši brīdinājumam, kas nesen apstiprināts PSUSA procedūrā kodeīna monopreparātiem (PSUSA/00000843/202501).

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/paracetamolu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo(-ās) vielu(-as) kodeīnu/paracetamolu, ir nemainīga, 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)>

a. Savstarpēja zāļu mijiedarbība ar gabapentinoīdiem

Zāļu apraksts

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda mijiedarbība:

Ja ZA 4.5. apakšpunktā jau ir iekļauts identisks formulējums, piemēram, "Vienlaicīga <zāļu nosaukums> un [...] lietošana var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, dziļu sedāciju, komu vai nāvi.", esošajam teikumam var pievienot jauno ieteikto teksta variantu (t.i., "gabapentinoīdu (gabapentīns un pregabalīns)"). Ja šis formulējums vēl nav iekļauts ZA 4.5. apakšpunktā, jauno ieteikto teikumu var pievienot tieši aiz esošā formulējuma par mijiedarbību ar citām centrālas darbības zālēm, kas varētu izraisīt CNS iedarbības pastiprināšanos.

Atsauce uz 4.4. apakšpunktu jāiekļauj tikai tad, ja mijiedarbība, kas izraisa papildu ietekmi uz CNS un elpošanas nomākumu, ir aprakstīta arī 4.4. apakšpunktā. 4.4. apakšpunktā jauni formulējumi nav ieteikti.

<Zāļu> lietošana vienlaikus ar gabapentinoīdiem (gabapentīnu un pregabalīnu) var izraisīt elpošanas nomākumu, hipotensiju, dziļu 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 paaugstinās, ja Jūs 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 epilepsijas vai sāpju, ko izraisa nervu bojājumi, (neuropātiskas sāpes) ārstēšanai**

b. Odi sfinktera disfunkcija un aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

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

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Kodeīns var izraisīt Odi sfinktera disfunkciju un spazmas, tādējādi paaugstinot žultscekļu simptomu un pankreatīta risku. Tādēļ kodeīns/paracetamols pacientiem ar pankreatītu un žultscekļu slimībām jālieto ar piesardzību.

- 4.8. apakšpunkts

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

Ja 4.8. apakšpunktā nevēlamā blakusparādība "Odi sfinktera disfunkcija" jau ir iekļauta ar citu sastopamības biežumu, esošais sastopamības biežums ir jāsaglabā.

Odi sfinktera disfunkcija

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Esošais attiecīgā brīdinājuma formulējums jāaizstāj ar šādu tekstu, kas attiecīgi izcelts treknrakstā un 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 (pankreatītu) un žultscekļu sistēmas iekaisumu.

- 4. punkts

Citas iespējamās blakusparādības:

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

traucējums, kas ietekmē vārstu zarnās, ko sauc par Odi sfinktera disfunkciju

c. Hiperalgēzija

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Ja līdzīgs formulējums vēl nav ieviests, ieteicams izdarīt šādas izmaiņas kodeīnu/paracetamolu kombināciju saturošu zāļu informācijā:

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, 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.**

d. Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi, tostarp centrālā miega apnoja

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Turpmāk minētais teksts jānorāda atsevišķi, neskatoties uz jau esošo informāciju par elpošanas nomākumu, kura pieminēta apakšvirsrakstā "Riski, kas saistīti ar vienlaicīgu sedatīvo zāļu, piemēram, benzodiazepīnu un tiem līdzīgu zāļu lietošanu".

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tai skaitā centrālu miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana paaugstina CMA risku no devas atkarīgā veidā. Pacientiem, 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 miegu saistītus elpošanas traucējumus, tādus kā, miega apnoja (elpošanas pārtraukumi miegā) un ar miegu saistītu hipoksēmiju (zemu skābekļa līmeni asinīs). Simptomi var būt elpošanas pārtraukumi miegā, 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.

e. Opioīdu lietošanas traucējumi (OLT)

Zāļu apraksts

- 4.2. apakšpunkts

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 ir jābūt biežai saziņai 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

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

Ārstēšanas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam un, ja netiek panākta efektīva sāpju mazināšana, pacientiem/aprūpētajiem jāiesaka konsultēties ar ārstu.

- 4.4. apakšpunkts

Esošais brīdinājums jāmaina šādi (esošais atbilstošā brīdinājuma formulējums ir attiecīgi jāaizvieto ar turpmāk minēto tekstu):

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 terapija, var paaugstināt OLT attīstības risku. [Zāļu nosaukums] launprātīga lietošana vai tīša nepareiza lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. OLT attīstības risks ir paaugstināts pacientiem, kuriem personīgajā vai ģimenes anamnēzē (vecākiem, brāļiem vai māsām) ir bijuši vielu lietošanas traucējumi (tai skaitā alkohola lietošanas traucējumi), aktīviem tabakas lietotājiem vai pacientiem ar citiem psihiskās veselības traucējumiem (piemēram, smagu depresiju, trauksmi un personības traucējumiem) personīgajā anamnēzē.

Pirms ārstēšanas ar [zāļu nosaukums] uzsākšanas un ārstēšanas laikā ar pacientu, jāaskano ārstēšanas mērķi un pārtraukšanas plāns (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un tās laikā, pacients jāinformē arī par OLT riskiem un pazīmēm. Ja rodas šīs pazīmes, pacientiem jāiesaka sazināties ar ārstu.

Pacienti būs jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas pazīmes, kas liecina par zāļu meklēšanu (piemēram, pārāk ātrs pieprasījums atkārtoti izrakstīt zāles). Tas ietver vienlaicīgi lietotu opioīdu un psihoaktīvo zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) pārskatīšanu. Pacientiem ar OLT pazīmēm un simptomiem jāapsver konsultēties ar atkarību speciālistu.

- 4.8. apakšpunkts

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

Zāļu atkarība

Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana pat terapeitiskās devās, var izraisīt zāļu atkarību. Zāļu 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 attiecīgi izcelts treknrakstā un pasvītrots.

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tolerance, atkarība un pieradums

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

Atkārtoti lietojot opioīdus, var mazināties zāļu efektivitāte (Jūs pie tām pierodat, un to sauc par toleranci). [Zāļu nosaukums] atkārtota lietošana var izraisīt arī atkarību, ļaunprātīgu lietošanu un pieradumu, kas, savukārt, 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 augstāks risks kļūt atkarīgam vai pierast pie [zāļu nosaukums], ja:

- **Jūs vai kāds no Jūsu ģimenes locekļiem jebkad ir ļaunprātīgi lietojis alkoholu, recepšu zāles vai nelegālas narkotikas vai bijis atkarīgs no šīm vielām (ir bijis “pieradums”);**
- **Jūs esat smēķētājs;**
- **Jums jebkad ir bijuši garastāvokļa traucējumi (depresija, trauksme vai personības traucējumi) vai psihiatrs Jums ir ārstējis citas psihiskas slimības.**

Ja [zāļu nosaukums] lietošanas laikā pamanāt kādu no tālāk minētajām pazīmēm, tā var būt pazīme, 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 jāturpina lietot šīs zāles, pat ja tās nepalīdz mazināt <sāpes>;**
- **Jūs lietojat šīs 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 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 vaicāriet <ārstam> <vai> <farmaceitam>.

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]”).

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

[Zāļu nosaukums] jālieto pēc iespējas īsāku laika periodu, kas nepieciešams simptomu mazināšanai. Ja šo zāļu lietošanas laikā netiek panākta efektīva sāpju mazināšana, Jums jākonsultējas ar ārstu.

f. Nejauša pakļaušana iedarbībai un uzglabāšana drošā un aizsargātā vietā

Lietošanas instrukcija

- 5. punkts

Kur uzglabāt <zāļu nosaukums>

[...]

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

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

III PIELIKUMS

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> nostājas pieņemšana:	2025, novembris <i>CMDh</i> sanāksme
Nostājas pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	28/12/2025
Nostājas ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	26/02/2026