

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących bukliczyny z kodeiną i paracetamolem, kwasu acetylosalicylowego z kodeiną i paracetamolem, kofeiny z kodeiną i paracetamolem, wnioski naukowe są następujące:

- a) W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka zaburzeń związanych z używaniem opioidów, pochodzących z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, a także w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, a także biorąc pod uwagę ostrzeżenia zawarte w drukach informacyjnych innych produktów zawierających opioidy, uzasadniona jest aktualizacja punktów 4.2, 4.4 i 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) w celu wzmocnienia ostrzeżenia dotyczącego ryzyka uzależnienia od leku lub nadużywania leku, poprzez dodanie opisu negatywnych konsekwencji zaburzeń wywołanych używaniem opioidów i czynników ryzyka oraz w celu ograniczenia czasu trwania leczenia.
- b) W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka hiperalgezji oraz uwzględniając ostrzeżenia zawarte w drukach informacyjnych innych produktów zawierających opioidy, uzasadniona jest aktualizacja punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia przed ryzykiem hiperalgezji podczas stosowania kodeiny.
- c) W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka bezdechu sennego pochodzenia ośrodkowego i możliwego efektu klasy opioidów, należy zmienić ostrzeżenie w punkcie 4.4 ChPL w celu opisanego ryzyka wystąpienia ośrodkowego bezdechu sennego podczas stosowania kodeiny.
- d) W świetle pochodzących z piśmiennictwa dostępnych danych dotyczących interakcji między opioidami a gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina), a także uwzględniając ostrzeżenia zawarte w innych drukach informacyjnych produktów zawierających opioidy, uzasadniona jest aktualizacja punktu 4.5 ChPL w celu uwzględnienia interakcji z gabapentynoidami.
- e) W świetle dostępnych opisów przypadków z okresu po wprowadzeniu do obrotu i danych z piśmiennictwa dotyczących kodeiny, związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem produktów złożonych o stałej dawce a zapaleniem trzustki lub zaburzeniami czynności zwieracza Oddiego jest co najmniej uzasadnioną możliwością, a punkt 4.8 ChPL należy odpowiednio zaktualizować wraz z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.
- f) W świetle dostępnych opisów przypadków z okresu po wprowadzeniu do obrotu, dotyczących ryzyka przypadkowego narażenia (zatrucia u dzieci i młodzieży), należy odpowiednio zmienić Ulotkę dla pacjenta, aby podkreślić konieczność przechowywania produktu w bezpiecznym miejscu.

Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających bukliczynę z kodeiną i paracetamolem, kofeinę z kodeiną i paracetamolem należy odpowiednio zmienić.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z ogólnymi wnioskami komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących bukliczyny z kodeiną i paracetamolem, kwasu acetylosalicylowego z kodeiną i paracetamolem, kofeiny z kodeiną i paracetamolem, CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających bukliczynę z kodeiną i paracetamolem, kwas acetylosalicylowy z kodeiną i paracetamolem, kofeinę z kodeiną i paracetamolem pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Zaburzenia wywołane używaniem opioidów

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.2

Sposób podawania

...

Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym <nazwa własna> należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia konieczny jest regularny kontakt pomiędzy lekarzem a pacjentem, w celu oceny celowości kontynuowania terapii, rozważenia jej zakończenia oraz dostosowania dawkowania, jeśli jest to konieczne. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta kodeiną, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu zapobiegania wystąpieniu objawów odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio łagodzić bólu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, rozwoju tolerancji oraz progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Należy dodać następujący tekst dotyczący czasu trwania leczenia. Jeśli zamieszczono już bardziej rygorystyczne sformułowania określające maksymalny czas trwania leczenia, należy je zachować.

Czas trwania leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy. Jeżeli nie zostanie uzyskane skuteczne uśmierzanie bólu, należy zalecić pacjentom (opiekunom) konsultację z lekarzem.

- Punkt 4.4

Dotychczasowe ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób (dotychczasowe sformułowanie danego ostrzeżenia należy zastąpić następującym akapitem, w stosownych przypadkach, z wyjątkiem wszelkich dodatkowych zatwierdzonych ostrzeżeń dotyczących tego ryzyka, np. poważnych skutków klinicznych, które należy zachować):

Tolerancja i zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak <nazwa własna>, może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Wielokrotne stosowanie produktu <nazwa własna> może prowadzić do rozwoju OUD. Stosowanie większych dawek oraz dłuższy czas leczenia opioidami zwiększają ryzyko rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu <nazwa własna> może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko rozwoju OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z zażywaniem substancji psychoaktywnych (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u osób używających obecnie tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w

wywiadzie osobistym (np. z silną depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem <nazwa własna> należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia oraz plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Należy zalecić pacjentowi, by w przypadku wystąpienia takich objawów skontaktował się z lekarzem.

Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują zachowania skierowane na zdobycie substancji uzależniających (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie zapasów leku). Postępowanie to obejmuje weryfikację jednocześnie stosowanych opioidów oraz leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą leczenia uzależnień.

- Punkt 4.8

Pod tabelą lub opisem podsumowującym działania niepożądane należy dodać następujący akapit:

Uzależnienie od leku

Wielokrotne stosowanie produktu <nazwa własna> może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka pacjenta, dawkowania oraz czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4)

Ulotka dla pacjenta

Dotychczasowe sformułowanie dotyczące danego ostrzeżenia należy zastąpić poniższym tekstem, odpowiednio pogrubionym i podkreślonym.

Punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności

Tolerancja, uzależnienie i nałóg

Ten lek zawiera kodeinę, która jest lekiem opioidowym. Może on powodować uzależnienie i (lub) nałóg.

Wielokrotne stosowanie opioidów może powodować mniejszą skuteczność leku (organizm przyzwyczaja się do niego, co nazywane jest tolerancją). Wielokrotne stosowanie leku <nazwa własna> może również prowadzić do uzależnienia, nadużywania i nałogu, co może doprowadzić do zagrażającego życiu przedawkowania. Ryzyko tych działań niepożądanych może się zwiększać wraz dawką i dłuższym czasem stosowania.

Uzależnienie lub nałóg mogą powodować, że pacjent czuje, że nie ma już kontroli nad tym, ile przyjmuje leku i jak często musi go przyjmować.

Ryzyko rozwoju uzależnienia lub nałogu jest różne u różnych osób. Ryzyko rozwoju uzależnienia od leku <nazwa własna> lub nałogu może być większe, jeśli:

- pacjent lub ktoś z jego rodziny kiedykolwiek nadużywał alkoholu, leków wydawanych na receptę lub nielegalnych narkotyków lub był od nich uzależniony („nałóg“).
- pacjent pali tytoń.
- pacjent miał kiedykolwiek zaburzenia nastroju (depresję, stany lękowe lub zaburzenia osobowości) lub był leczony przez psychiatrę z powodu innych chorób psychicznych.

Jeśli podczas stosowania leku <nazwa własna> pacjent zauważy którykolwiek z poniższych objawów, może to oznaczać rozwój uzależnienia lub nałogu:

- konieczność stosowania leku przez czas dłuższy niż zalecił lekarz,
- konieczność stosowania dawki większej niż zalecana,
- odczuwanie potrzeby dalszego stosowania leku, nawet gdy nie przynosi on już ulgi w bólu,
- stosowanie leku z innych powodów niż zalecone, na przykład „aby się uspokoić” lub „aby lepiej spać”,
- podejmowanie wielokrotnych, nieudanych prób zaprzestania stosowania leku lub ograniczenia jego przyjmowania,
- występowanie złego samopoczucia po zaprzestaniu stosowania leku, ustępujące po ponownym jego przyjęciu („objawy odstawienia“).

Jeśli pacjent zauważy wystąpienie któregoś z tych objawów, powinien skontaktować się z lekarzem w celu omówienia najlepszego dla siebie sposobu leczenia, w tym ustalenia, kiedy należy przerwać leczenie i jak zrobić to bezpiecznie (patrz punkt 3 Przerwanie przyjmowania leku <nazwa własna>).

- Punkt 3 Jak stosować lek <nazwa własna>

<Ten lek należy zawsze <przyjmować><stosować> zgodnie z zaleceniami lekarza <lub farmaceuty>. W razie wątpliwości należy zwrócić się do <lekarza> <lub> <farmaceuty>.>

<Zalecana dawka to...>

Przed rozpoczęciem oraz regularnie w trakcie leczenia lekarz omówi z pacjentem, czego można się spodziewać w związku ze stosowaniem leku <nazwa własna>, kiedy i jak długo należy go przyjmować, kiedy należy skontaktować się z lekarzem oraz kiedy należy przerwać leczenie (patrz także punkt Przerwanie przyjmowania leku <nazwa własna>).

Należy dodać następujące sformułowanie dotyczące czasu trwania leczenia. Jeżeli zamieszczono bardziej restrykcyjne sformułowanie określające maksymalny czas trwania leczenia, należy je zachować.

Lek <nazwa własna> należy stosować przez możliwie jak najkrótszy czas konieczny do złagodzenia objawów. Jeżeli podczas stosowania leku nie zostanie uzyskane skuteczne uśmierzanie bólu, należy zwrócić się o poradę do lekarza.

Hiperalgezia

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Jeżeli podobne sformułowanie nie zostało jeszcze zamieszczone, zaleca się dokonanie następujących aktualizacji druków informacyjnych produktu:

Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, jeśli złagodzenie bólu w reakcji na zwiększoną dawkę kodeiny jest niewystarczające, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji wywołanej opioidami. Może być wskazane zmniejszenie dawki lub weryfikacja sposobu leczenia.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli podczas <przyjmowania> <stosowania> leku <nazwa własna> wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

- **U pacjenta występuje ból lub zwiększona wrażliwość na ból (hiperalgezja), nieustępujące pomimo zastosowania większej dawki leku.**

Bezdech senny pochodzenia ośrodkowego

Jeżeli podobne sformułowanie nie zostało jeszcze wdrożone, zaleca się wprowadzenie następujących zmian w drukach informacyjnych produktu:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym bezdech senny pochodzenia ośrodkowego (CSA, ang. central sleep apnoea) oraz hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CSA, należy rozważyć zmniejszenie dawki całkowitej opioidów.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2 Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Lek <nazwa własna> może powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, takie jak bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu) oraz hipoksemię związaną ze snem (małe stężenie tlenu we krwi). Objawy mogą obejmować przerwy w oddychaniu podczas snu, nocne wybudzenia spowodowane dusznością, trudności z kontynuacją snu lub nadmierną senność w ciągu dnia. Jeśli pacjent lub inna osoba zaobserwuje u pacjenta takie objawy, należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki leku.

Interakcje z gabapentynoidami

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.5

Interakcję należy dodać w następujący sposób:

Jeśli identyczne sformułowanie znajduje się już w punkcie 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) jako „Jednoczesne stosowanie produktu <nazwa własna> z [...] może prowadzić do depresji oddechowej, niedociśnienia, głębokiej sedacji, śpiączki lub zgonu...”, nowy proponowany tekst [tj. „ gabapentynoidy (gabapentyna i pregabalina)"] może zostać dodany do dotychczasowego zdania. Jeśli to sformułowanie nie znajduje się jeszcze w punkcie 4.5 ChPL, nowe proponowane zdanie może zostać dodane bezpośrednio po którymkolwiek dotychczasowym sformułowaniu dotyczącym interakcji z innymi lekami działającymi ośrodkowo, mogącymi prowadzić do nasilenia działania na OUN.

Odniesienie do punktu 4.4 należy uwzględnić tylko wtedy, gdy interakcja skutkująca addytywnym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy i depresją oddechową jest również opisana w punkcie 4.4. Nie proponuje się nowego brzmienia punktu 4.4.

Jednoczesne stosowanie produktu <nazwa własna> z gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina) może prowadzić do depresji oddechowej, niedociśnienia, głębokiej sedacji, śpiączki lub zgonu (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Aby dodać do wykazu zamieszczonego w punkcie „Lek <nazwa własna> a inne leki” [np. z podtytułem „Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować” (lub podobnym) lub „Ryzyko działań niepożądanych zwiększa się podczas przyjmowania” (lub podobnym)].

Lek <nazwa własna> a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Gabapentyna lub pregabalina stosowane w leczeniu padaczki lub bólu spowodowanego dolegliwościami układu nerwowego (ból neuropatyczny).

Zaburzenia czynności zwieracza Oddiego i zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Dotychczasowe sformułowanie w danym ostrzeżeniu należy zastąpić poniższym tekstem, odpowiednio pogrubionym i podkreślonym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Kodeina może powodować zaburzenia czynności oraz skurcz zwieracza Oddiego, zwiększając ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych oraz zapalenia trzustki. W związku z tym produkt leczniczy <nazwa własna> należy stosować ostrożnie u pacjentów z zapaleniem trzustki oraz chorobami dróg żółciowych.

- Punkt 4.8

Jeżeli działania niepożądane „zapalenie trzustki” i „zaburzenia czynności zwieracza Oddiego” zostały już uwzględnione w punkcie 4.8 z inną częstością, należy zachować dotychczasową częstość.

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii Zaburzenia żołądkowo-jelitowe klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”:

zapalenie trzustki

lub w przypadku, gdy zapalenie trzustki jest już wymienione w odniesieniu do pacjentów po cholecystektomii:

zapalenie trzustki, w tym ostre zapalenie trzustki u pacjentów po cholecystektomii

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”:

zaburzenia czynności zwieracza Oddiego

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Dotychczasowe sformułowanie w danym ostrzeżeniu należy zastąpić poniższym tekstem, odpowiednio pogrubionym i podkreślonym.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

[...]

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi silny ból w górnej części brzucha, mogący promieniować do pleców, nudności, wymioty lub gorączka, ponieważ mogą to być objawy związane z zapaleniem trzustki (*pancreatitis*) i dróg żółciowych.

- Punkt 4.

Inne możliwe działania niepożądane:

Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych)

Objawy związane z zapaleniem trzustki i dróg żółciowych (zaburzenie dotyczące zastawki w jelitach, zwane zaburzeniem czynności zwieracza Oddiego), takie jak: silny ból w górnej części brzucha, mogący promieniować do pleców, nudności, wymioty lub gorączka.

Przypadkowe narażenie na lek i przechowywanie w bezpiecznym miejscu.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 5.

Gdzie przechowywać lek <nazwa własna>

[...]

Należy dodać następujące informacje. Jeśli zamieszczono już tekst dotyczący zaleceń dotyczących przechowywania (np. temperatury lub miejsca zamkniętego), należy dodać nowy tekst bezpośrednio nad lub bezpośrednio pod dotychczasowymi informacjami, w zależności od sytuacji.

Lek należy przechowywać w bezpiecznym i odpowiednio zabezpieczonym miejscu, niedostępnym dla innych osób. Może on być bardzo szkodliwy i doprowadzić do zgonu u osób, dla których nie jest przeznaczony.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w marcu 2026 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	10 maja 2026 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	9 lipca 2026 r.