

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 kofeiny z kodeiną, paracetamolem, propyfenazonem, kwasu acetylosalicylowego z kofeiną, kodeiną, paracetamolem wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych, pochodzących z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, dotyczących **ryzyka zaburzeń wywołanych używaniem opioidów (OUD)**, a także biorąc pod uwagę ostrzeżenia zamieszczone w innych drukach informacyjnych produktów zawierających opioidy, uzasadniona jest aktualizacja punktów 4.2, 4.4 i 4.8 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 zidentyfikowanych zgodnie ze sformułowaniami już wdrożonymi dla innych opioidów oraz w celu ograniczenia czasu trwania leczenia.

W świetle dostępnych danych literaturowych dotyczących **bezdechu sennego pochodzenia ośrodkowego (CSA, ang. central sleep apnoea)** i możliwego efektu klasy opioidów należy zmienić ostrzeżenie w punkcie 4.4 w celu opisanego ryzyka wystąpienia ośrodkowego bezdechu sennego podczas stosowania kodeiny.

W świetle pochodzących z piśmiennictwa dostępnych danych dotyczących **hiperalgezji** uznaje się za uzasadnione aktualizację punktu 4.4 ChPL w celu dodania ostrzeżenia przed ryzykiem hiperalgezji podczas stosowania kodeiny.

W świetle pochodzących z piśmiennictwa dostępnych danych dotyczących interakcji między opioidami a gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina), a także biorąc pod uwagę ostrzeżenia zamieszczone obecnie w innych drukach informacyjnych produktów zawierających opioidy, uzasadniona jest aktualizacja punktu 4.5 ChPL w celu uwzględnienia **interakcji z gabapentynoidami**.

W świetle dostępnych opisów przypadków z okresu po wprowadzeniu do obrotu oraz danych z piśmiennictwa dotyczących kodeiny, związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem produktów złożonych o stałej dawce a **zapaleniem trzustki lub zaburzeniami czynności zwieracza Oddiego** uznaje się za co najmniej uzasadnioną możliwość, a punkt 4.8 ChPL należy odpowiednio zaktualizować wraz z ostrzeżeniem zawartym w punkcie 4.4.

W świetle dostępnych opisów przypadków z okresu po wprowadzeniu do obrotu oraz danych z piśmiennictwa dotyczących kwasu acetylosalicylowego, związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem produktów złożonych o stałej dawce, zawierających kwas acetylosalicylowy, a **zespołem Kounisa** uznaje się za co najmniej uzasadnioną możliwość, a punkt 4.8 ChPL należy odpowiednio zaktualizować wraz z ostrzeżeniem zawartym w punkcie 4.4.

W świetle dostępnych zgłoszeń 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.

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 kofeiny z kodeiną, paracetamolem, propyfenazonem, kwasu acetylosalicylowego z kofeiną, kodeiną, paracetamolem grupa koordynacyjna CMDh uznała, że

stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancje czynne kofeinę z kodeiną, paracetamolem, propyfenazonem, kwas acetylosalicylowy z kofeiną, kodeiną, paracetamolem pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (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 ustalić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien często kontaktować się pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawki w razie konieczności. Jeżeli nie jest już konieczne leczenie pacjenta kodeiną, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli nie udaje się odpowiednio łagodzić bólu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Jeśli dostępny jest tekst określający maksymalny czas stosowania, należy dodać do niego poniższy zapis, zamiast zastępować użyte sformułowanie.

Produktu <nazwa własna> nie należy używać dłużej niż to konieczne.

- Punkt 4.4

Dotychczasowe ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób (dotychczasowe sformułowanie dotyczące danego ostrzeżenia należy odpowiednio zastąpić poniższym akapitem):

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

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak <nazwa własna>, mogą się rozwinąć tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenie wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Wielokrotne stosowanie produktu <nazwa własna> może prowadzić do rozwoju OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu <nazwa własna> może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest większe u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z zażywaniem substancji (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 i w trakcie leczenia produktem <nazwa własna> należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed leczeniem i 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 stosowanych jednocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

- Punkt 4.8

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

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu <nazwa własna> może prowadzić do uzależnienia, nawet gdy produkt jest stosowany w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka, dawkowania i 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

<u>Ten lek zawiera kodeinę, która jest lekiem opioidowym. Może on powodować uzależnienie i (lub) nałóg.</u>
--

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

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

Ryzyko rozwoju uzależnienia lub nałogu jest różne u różnych osób. Większe ryzyko rozwoju uzależnienia od leku <nazwa własna> lub nałogu, może dotyczyć osób w następujących sytuacjach:

- **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 (depresja, stany lękowe lub zaburzenie osobowości) bądź był leczony przez psychiatrę z powodu innych chorób psychicznych.**

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas przyjmowania leku <nazwa własna> może świadczyć o rozwoju uzależnienia lub nałogu:

- **pacjent musi przyjmować lek dłużej niż zalecił mu to lekarz;**

- pacjent musi przyjmować dawkę większą od zalecanej;
- pacjent odczuwa, że musi wciąż przyjmować lek, nawet jeśli nie pomaga on już łagodzić <bólu> <lub> <gorączki>;
- pacjent stosuje lek z przyczyn innych niż te, dla których lek przepisano, np. „aby się uspokoić” lub „aby lepiej spać”;
- pacjent wielokrotnie podejmował nieudane próby zaprzestania lub kontrolowania stosowania leku;
- pacjent czuje się źle po przerwaniu przyjmowania leku, a jego samopoczucie poprawia się po ponownym przyjęciu leku („objawy odstawienne”).

Jeśli pacjent zauważy wystąpienie któregokolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza, w celu omówienia najlepszego dla siebie sposobu leczenia, w tym zdecydować, kiedy należy przerwać przyjmowanie leku i jak to zrobić bezpiecznie (patrz punkt 3, Przerwanie przyjmowania leku <nazwa własna>).

- Punkt 3

3. Jak przyjmować 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 wynosi...>

Przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w jego trakcie lekarz omówi z pacjentem, czego można się spodziewać w związku ze stosowaniem leku <nazwa własna>, kiedy i jak długo należy go przyjmować, kiedy należy zwrócić się do lekarza i kiedy należy przerwać leczenie (patrz też Przerwanie przyjmowania leku <nazwa własna>).

Jeśli w dokumencie znajduje się już tekst określający maksymalny czas stosowania, należy dodać do niego poniższy zapis, zamiast zastępować użyte sformułowanie.

Lek <nazwa własna> należy stosować przez najkrótszy czas niezbędny do złagodzenia objawów.

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

Bezdech senny pochodzenia ośrodkowego

Jeśli podobne sformułowanie nie zostało jeszcze użyte, zaleca się wprowadzenie następujących zmian w drukach informacyjnych produktów złożonych o stałej dawce zawierających kodeinę (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

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) i 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) i hipokseミア związana ze snem (małe stężenie tlenu we krwi). Mogą występować następujące objawy: przerwy w oddychaniu podczas snu, przebudzenia w nocy z powodu duszności, trudności z kontynuacją snu lub nadmierna senność w ciągu dnia. Jeśli pacjent lub inna osoba zaobserwuje u pacjenta takie objawy, należy zwrócić się do lekarza. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki.

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

Hiperalgezia

Jeśli podobne sformułowanie nie zostało jeszcze zamieszczone, zaleca się wprowadzenie następujących zmian w drukach informacyjnych produktów złożonych o stałej dawce zawierających kodeinę (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

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

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

Pacjenta odczuwa ból lub zwiększona wrażliwość na ból (hiperalgezia), nieustępujące pomimo przyjęcia większej dawki leku.

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

Interakcje z gabapentynoidami

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.5

Należy dodać poniższą interakcję. Jeśli w punkcie 4.5 ChPL zawarto już identyczne sformułowanie: „Jednoczesne stosowanie produktu <nazwa własna> z [...] może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon”, do tego zdania można dodać nowy proponowany tekst (tj. „gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina)”). Jeśli w punkcie 4.5 ChPL nie zawarto jeszcze sformułowania przytoczonego w poprzednim zdaniu, nowe proponowane zdanie można dodać bezpośrednio po dotychczasowym sformułowaniu dotyczącym interakcji z innymi lekami działającymi ośrodkowo, które mogą powodować nasilenie działania na OUN (np. bezpośrednio po „Podczas jednoczesnego stosowania <nazwa własna> i innych leków działających ośrodkowo, w tym alkoholu, należy wziąć pod uwagę nasilenie działania na OUN (patrz punkt 4.8)”).

Jednoczesne stosowanie produktu <nazwa własna> i innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy [...] i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Dodać do obecnego wykazu w punkcie „Lek <nazwa własna> a inne leki” (np. z podtytułem „Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta 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 przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Gabapentyna lub pregabalina stosowane w leczeniu padaczki lub bólu spowodowanego bólem nerwów (ból neuropatyczny)

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

Zapalenie trzustki i dysfunkcja zwieracza Oddiego

Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

- Punkt 4.4

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Kodeina może powodować zaburzenia czynności i skurcz zwieracza Oddiego i w ten sposób zwiększać ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych i zapalenia trzustki. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania kodeiny pacjentom z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych.

- Punkt 4.8

Jeśli w punkcie 4.8 wymieniono już działania niepożądane „zapalenie trzustki” i „zaburzenie czynności zwieracza Oddiego” z inną częstością występowania, należy zachować dotychczasową częstość.

Następujące działanie niepożądane powinno zostać dodane w punkcie dotyczącym klasyfikacji układów i narządów dla zaburzeń przewodu pokarmowego z częstością określoną jako nieznana:

zapalenie trzustki

lub w przypadku produktów złożonych o stałej dawce, w których wymieniono już zapalenie trzustki:

„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 określoną jako *częstość nieznana*:

zaburzenie czynności zwieracza Oddiego

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Dotychczasowe sformułowanie dotyczące danego ostrzeżenia 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 i dróg żółciowych.

- Punkt 4.

Inne możliwe działania niepożądane

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

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

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

Zespół Kounisa

Jeśli podobne sformułowanie nie zostało jeszcze użyte, zaleca się wprowadzenie następujących zmian w drukach informacyjnych produktów złożonych o stałej dawce zawierających kwas acetylosalicylowy (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

(...)

U pacjentów leczonych produktami zawierającymi kwas acetylosalicylowy występowały przypadki zespołu Kounisa. Zespół Kounisa zdefiniowano jako objawy ze strony układu krążenia występujące wtórnie do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości, związanych ze zwichnięciem tętnic wieńcowych i mogących prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „zaburzenia serca” klasyfikacji układów i narządów, z częstością określoną jako *częstość nieznana*:

zespół Kounisa

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

W związku ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego notowano wystąpienie objawów reakcji alergicznej na ten lek, w tym trudności z oddychaniem, obrzęku twarzy i okolic szyi (obrzęk naczynioruchowy) i bólu w klatce piersiowej. Jeśli pacjent zauważy wystąpienie któregoś z tych objawów, należy natychmiast przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i od razu skontaktować się z lekarzem lub pogotowiem ratunkowym.

- Punkt 4

Możliwe działania niepożądane

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

Ból w klatce piersiowej, mogący być objawem reakcji alergicznej o możliwym ciężkim przebiegu, zwanej zespołem Kounisa.

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

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 zapis o zaleceniach dotyczących

przechowywania (np. dotyczący temperatury lub przechowywania w zamkniętym miejscu), nowy tekst należy dodać bezpośrednio nad lub bezpośrednio pod dotychczasowymi zapisami, stosownie do przypadku.

Lek należy przechowywać w bezpiecznym miejscu, niedostępnym dla innych osób. Może on być bardzo szkodliwy i spowodować zgon 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 styczniu 2026 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	15 marca 2026 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	14 maja 2026 r.