

Aneks I

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

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących kodeiny z ibuprofenem, wnioski naukowe są następujące:

- W świetle dostępnych opisów przypadków po wprowadzeniu do obrotu i danych z piśmiennictwa dotyczących **ryzyka uzależnienia od leków lub nadużywania leków** oraz biorąc pod uwagę obecne ostrzeżenia zawarte w drukach informacyjnych innych produktów zawierających opioidy, takich jak tramadol, aktualizacja punktów 4.2, 4.4 i 4.8 ChPL ma na celu wzmocnienie oznakowania dotyczącego ryzyka uzależnienia od leków lub nadużywania leków poprzez dodanie negatywnych konsekwencji zaburzeń związanych z przyjmowaniem opioidów i czynników ryzyka zidentyfikowanych zgodnie ze sformułowaniami już wdrożonymi dla innych opioidów oraz poprzez zalecenie ustalenia strategii stosowania leku przed rozpoczęciem stosowania kodeiny, w celu ograniczenia czasu trwania leczenia.
- W świetle dostępnych danych z piśmiennictwa dotyczących **ośrodkowego bezdechu sennego (CSA, ang. central sleep apnoea)** i możliwego efektu klasy opioidów, w punkcie 4.4 należy zmienić ostrzeżenie tak, aby opisać ryzyko wystąpienia ośrodkowego bezdechu sennego podczas stosowania kodeiny.
- W świetle dostępnych danych z piśmiennictwa dotyczących **hiperalgezji** za uzasadnioną uznano aktualizację punktu 4.4 ChPL, w celu ostrzeżenia przed ryzykiem hiperalgezji podczas stosowania kodeiny.
- W świetle dostępnych opisów przypadków po wprowadzeniu do obrotu i danych z piśmiennictwa dotyczących ibuprofenu, związek przyczynowy między stosowaniem kodeiny z ibuprofenem a **zespołem Kounisa** uważa się za co najmniej uzasadnioną możliwość i należy odpowiednio zaktualizować punkt 4.8 ChPL zgodnie z ostrzeżeniem w punkcie 4.4.
- W świetle dostępnych po wprowadzeniu do obrotu zgłoszeń dotyczących ryzyka **zatrucia u dzieci i młodzieży** należy odpowiednio zmienić ulotkę dołączoną do opakowania, aby podkreślić konieczność przechowywania produktów złożonych zawierających ustalone dawki w bezpiecznym miejscu.
- W świetle dostępnych danych z piśmiennictwa, dotyczących interakcji między opioidami i gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina) oraz biorąc pod uwagę obecne ostrzeżenia zawarte w drukach informacyjnych innych produktów zawierających opioidy, uzasadniona jest aktualizacja punktu 4.5 ChPL w celu uwzględnienia **interakcji z gabapentynoidami**.
- W świetle dostępnych danych dotyczących **zapalenia trzustki lub zaburzenia czynności zwieracza Oddiego** z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach z bliskim związkiem czasowym, oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, związek przyczynowy między stosowaniem kodeiny a zapaleniem trzustki lub zaburzeniem czynności zwieracza Oddiego uważa się za co najmniej uzasadnioną możliwość i należy odpowiednio zmienić druki informacyjne.

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

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących kodeiny z ibuprofenem grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancje czynne kodeinę z ibuprofenem 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 związane z używaniem opioidów

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.2

Poniższa wzmianka <w przypadku leku na receptę> ma zastosowanie, gdy produkt złożony zawierający ustalone dawki może być dostępny bez recepty.

Sposób podawania

...

Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem <nazwa własna> należy wspólnie z pacjentem uzgodnić strategię leczenia, w tym czas i cele leczenia, oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia <w przypadku leku na receptę> lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić celowość kontynuowania leczenia, rozważyć jego przerwanie i dostosowanie dawek 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 utrzymywać bólu pod kontrolą, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Produktu leczniczego <nazwa własna> nie należy stosować dłużej, niż to konieczne.

- Punkt 4.4

Obecne ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób (należy uwzględnić dotychczasowe brzmienie danego ostrzeżenia):

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 leczniczego <nazwa własna> może prowadzić do OUD. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego <nazwa własna> może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu.

Zgłaszano poważne skutki kliniczne, w tym zgony, w związku z nadużywaniem i uzależnieniem od produktu złożonego zawierającego kodeinę z ibuprofenem, szczególnie podczas stosowania przez dłuższy czas w dawkach większych niż zalecane. Obejmowały one przypadki perforacji przewodu pokarmowego, krwawień z przewodu pokarmowego, ciężkiej niedokrwistości, niewydolności nerek, kwasicy kanalików nerkowych i ciężkiej hipokaliemii związanej ze stosowaniem ibuprofenu.

Ryzyko OUD jest większe u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie - osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) - zaburzenia spowodowane zażywaniem substancji (w tym z chorobą alkoholową), u osób aktualnie palących tytoń lub u pacjentów z innymi chorobami psychicznymi w wywiadzie (np. głęboka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym <nazwa własna> należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia stosowania leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD, a także o poważnych konsekwencjach. W razie wystąpienia tych objawów, należy zalecić pacjentowi skontaktowanie się z lekarzem. Po odstawieniu leku mogą wystąpić objawy odstawienia, takie jak niepokój i drażliwość.

Będzie konieczne stałe kontrolowanie pacjenta, w celu wykrycia objawów zaburzeń behawioralnych polegających na poszukiwaniu leku (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). Jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy 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 leczniczego <nazwa własna>, nawet w dawkach terapeutycznych, może prowadzić do uzależnienia. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u danego pacjenta, dawki i czasu leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

Obecne sformułowania dotyczące danego ostrzeżenia należy przedstawić w widocznym miejscu w formie ostrzeżenia w ramce, a tekst należy uwzględnić w poniższy sposób.

- Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Tolerancja i uzależnienie

Ten lek zawiera kodeinę, która jest lekiem opioidowym. Wielokrotne stosowanie opioidów może spowodować zmniejszenie skuteczności leku (organizm pacjenta przyzwyczaja się do leku, co nazywane jest tolerancją). Wielokrotne stosowanie leku <nazwa własna> może również prowadzić do uzależnienia, nadużywania i nałogu, co może powodować zagrażające życiu przedawkowanie. Jeśli lek <nazwa własna> stosuje się dłużej niż zalecono lub w dawkach większych niż zalecane, **ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych może się zwiększyć, a także** może wystąpić ryzyko poważnego uszkodzenia. Należą do nich poważne uszkodzenia żołądka lub jelit i nerek oraz bardzo małe stężenie potasu we krwi, co może stanowić śmiertelne zagrożenie (patrz punkt 4).

Uzależnienie lub nałóg mogą sprawić, że pacjent przestanie kontrolować ilość przyjmowanych leków lub częstość ich przyjmowania.

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

- pacjent lub ktoś z jego rodziny kiedykolwiek nadużywał albo był uzależniony od alkoholu, leków wydawanych na receptę lub nielegalnych narkotyków („uzależnienie”);

- pacjent jest palaczem tytoniu;

- pacjent miał kiedykolwiek problemy z nastrojem (depresja, stany lękowe lub zaburzenia osobowości) lub był leczony przez psychiatrę z powodu innych chorób psychicznych.

Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z poniższych objawów podczas przyjmowania leku <nazwa własna>, może to świadczyć o uzależnieniu lub nałogu:

- konieczność przyjmowania leku przez okres dłuższy niż zalecany przez lekarza;

- konieczność przyjmowania dawki większej niż zalecana;

- pacjent odczuwa, że musi dalej przyjmować lek, nawet jeśli nie pomaga w uśmierzeniu bólu;

- pacjent stosuje lek z powodów innych niż te, dla których został przepisany, np. „aby się uspokoić” lub „aby lepiej spać”;

- pacjent podejmował wielokrotne, nieudane próby zakończenia lub kontrolowania stosowania leku;

- po przerwaniu przyjmowania leku pacjent czuje się źle, a po ponownym przyjęciu leku czuje się lepiej („efekty odstawienia”).

Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien skonsultować się z lekarzem, 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>

Poniższa wzmianka <jeśli lek <nazwa własna> został przepisany pacjentowi> ma zastosowanie, gdy produkt złożony zawierający ustalone dawki może być dostępny bez recepty.

<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...>

<Jeśli pacjentowi przepisano lek <nazwa własna>,> przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w jego trakcie leczenia lekarz omówi z pacjentem, czego może się spodziewać po stosowaniu leku <nazwa własna>, kiedy i jak długo należy go przyjmować, kiedy należy skontaktować się z lekarzem i kiedy należy lek odstawić (patrz także Przerwanie przyjmowania leku <nazwa własna>).

Ośrodkowy bezdech senny

Jeżeli podobne sformułowanie nie zostało jeszcze wprowadzone, zaleca się poniższe zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających kodeinę z ibuprofenem (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 ośrodkowy bezdech senny (ang. central sleep apnoea, CSA) i hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CSA należy rozważyć zmniejszenie dawki całkowitej podawanych 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 związaną ze snem hipoksemię (małe stężenie tlenu we krwi). Mogą występować następujące objawy: przerwy w oddychaniu podczas snu, przebudzenia w nocy z powodu duszności, trudności z utrzymaniem ciągłości snu lub nadmierna senność w ciągu dnia. jeśli pacjent lub inna osoba zaobserwuje te objawy, należy zwrócić się do lekarza. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki.

Hiperalgezia

Jeżeli podobne sformułowanie nie zostało jeszcze wprowadzone, zaleca się poniższe zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających kodeinę z ibuprofenem (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest przekreślony).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, jeśli uśmierzanie bólu w odpowiedzi na zwiększoną dawkę kodeiny jest niewystarczające, należy wziąć pod uwagę 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 następujących objawów, należy omówić to z lekarzem <lub> <farmaceutą> <lub pielęgniarką>:

- **Pacjent odczuwa ból lub zwiększoną wrażliwość na ból (hiperalgezia), która nie ustępuje po większej dawce leku.**

Zespół Kounisa

Jeżeli podobne sformułowanie nie zostało jeszcze wprowadzone, zaleca się poniższe zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających kodeinę z ibuprofenem (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest przekreślony).

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Wpływ na naczynia krwionośne serca i mózgu

(...)

U pacjentów leczonych produktami zawierającymi ibuprofen, takimi jak produkt leczniczy <nazwa własna> notowano występowanie zespołu Kounisa. Zespół Kounisa zdefiniowano jako objawy sercowo-naczyniowe wtórne do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości-związanej ze zwężeniem tętnic wieńcowych i mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

- Punkt 4.8

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

Zespół Kounisa

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Podczas stosowania ibuprofenu występowały objawy reakcji alergicznej na ten lek, w tym trudności z oddychaniem, obrzęk twarzy i szyi (obrzęk naczynioruchowy) oraz ból w klatce piersiowej. Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów, powinien natychmiast przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast zgłosić się do lekarza lub na pogotowie ratunkowe.

- Punkt 4

Możliwe działania niepożądane

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

Ból w klatce piersiowej, który może być oznaką potencjalnie ciężkiej reakcji alergicznej zwanej zespołem Kounisa.

Przypadkowe narażenie na lek i przechowywanie w bezpiecznym miejscu

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 5

Gdzie przechowywać lek <nazwa własna>

[...]

Należy dodać poniższe informacje. Jeśli zamieszczono już tekst dotyczący zaleceń dotyczących przechowywania (np. dotyczący temperatury lub zamkniętej przestrzeni), należy odpowiednio dodać nowy tekst bezpośrednio nad lub bezpośrednio pod dotychczasowymi informacjami.

Lek należy przechowywać w bezpiecznym miejscu, niedostępnym dla innych osób. Może on wyrządzić poważne szkody i być śmiertelny dla ludzi, jeśli nie jest dla nich przeznaczony.

Interakcje z gabapentynoidami

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.5

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego <nazwa własna> i innymi lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy [...] oraz 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 części „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 wystąpienia działań niepożądanych zwiększa się podczas przyjmowania leku” (lub podobnym).

Lek <nazwa własna> a inne leki

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

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, zapalenie trzustki i zaburzenie czynności zwieracza Oddiego

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Obecne sformułowanie danego ostrzeżenia należy zastąpić poniższym tekstem, odpowiednio wyróżnionym pogrubioną czcionką i podkreślonym.

- Punkt 4.4

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Kodeina może powodować zaburzenie czynności i skurcz zwieracza Oddiego, zwiększając tym samym ryzyko objawów dotyczących dróg żółciowych i zapalenia trzustki. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania kodeiny z ibuprofenem pacjentom z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych.

- Punkt 4.8

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

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

zapalenie trzustki

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

zaburzenie czynności zwieracza Oddiego

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Obecne sformułowanie danego ostrzeżenia należy zastąpić poniższym tekstem, odpowiednio wyróżnionym pogrubioną czcionką i podkreślonym.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

[...]

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpił 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Objawy związane ze stanem zapalnym trzustki (zapalenie trzustki) i układu dróg żółciowych (problem dotyczący zastawki jelitowej zwany zaburzeniem czynności zwieracza Oddiego), np.: silny ból w górnej części brzucha, mogący promieniować do pleców, nudności, wymioty lub gorączka.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2024 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	08 września 2024 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	07 listopada 2024 r.