

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 paracetamolem, wnioski naukowe są następujące:

- a) W świetle dostępnych danych, pochodzących z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, dotyczących **interakcji między opioidami i gabapentynoidami** (gabapentyną i pregabalina) oraz 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.
- b) W świetle dostępnych danych dotyczących **zaburzeń czynności zwieracza Oddiego**, pochodzących z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, oraz uwzględniając prawdopodobny mechanizm działania, związek przyczynowy między stosowaniem kodeiny z paracetamolem a zaburzeniami czynności zwieracza Oddiego uznaje się za co najmniej uzasadnioną możliwość. W związku z tym należy odpowiednio zmienić druki informacyjne i zaktualizować punkty 4.4 i 4.8.
- c) W świetle pochodzących z piśmiennictwa dostępnych danych dotyczących **hiperalgezji**, oraz biorąc pod uwagę ostrzeżenia zamieszczone obecnie w innych drukach informacyjnych produktów zawierających opioidy, takich jak kodeina, morfina i kodeina z ibuprofenem, uznano za uzasadnioną aktualizację punktu 4.4 ChPL w celu ostrzeżenia przed ryzykiem wystąpienia hiperalgezji podczas stosowania kodeiny.
- d) W świetle dostępnych danych z piśmiennictwa dotyczących **bezdechu sennego pochodzenia ośrodkowego (CSA, ang. central sleep apnoea)** i możliwego efektu klasy opioidów należy zmienić ostrzeżenie w punkcie 4.4, aby opisać ryzyko wystąpienia ośrodkowego bezdechu sennego podczas stosowania kodeiny.
- e) W świetle pochodzących z piśmiennictwa dostępnych danych dotyczących **ryzyka zaburzeń wywołanych używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder)** oraz biorąc pod uwagę ostrzeżenia zamieszczone obecnie w innych drukach informacyjnych produktów zawierających opioidy, takich jak kodeina, tramadol i kodeina z ibuprofenem, uzasadniona jest aktualizacja punktów 4.2, 4.4 i 4.8 ChPL, aby wzmocnić ostrzeżenia dotyczące 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 poprzez zalecenie ustalenia strategii stosowania leku przed rozpoczęciem stosowania kodeiny w celu ograniczenia czasu trwania leczenia.
- f) W świetle dostępnych danych, pochodzących z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, 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 uznaje, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów zawierających kodeinę z paracetamolem.

Ulotkę dla pacjenta należy odpowiednio zaktualizować.

Aktualizacja punktu 2 ulotki w celu dodania **ostrzeżenia w czarnej ramce** dotyczącego istoty produktu zawierającego opioidy oraz ryzyka rozwoju uzależnienia i nałogu, zgodnie z ostrzeżeniem uzgodnionym niedawno w procedurze PSUSA dla kodeiny w monoterapii (PSUSA/00000843/202501).

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 paracetamolem grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancje czynne kodeinę z paracetamolem pozostaje niezmienny, 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~~)>

a. 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 leczniczego <nazwa własna> z [...] może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głęboką sedację, śpiączkę lub zgon.”, do tego zdania można dodać nowy proponowany tekst (tzn. „gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina)”). Jeśli sformułowanie to nie jest 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.

Odniesienie do punktu 4.4 należy umieścić tylko wtedy, jeśli interakcja powodująca addytywny wpływ na OUN i depresję oddechową jest opisana również w punkcie 4.4. Nie proponuje się żadnych nowych sformułowań dla punktu 4.4.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego <nazwa własna> 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. w podtytule „Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować” (lub podobnie) lub „Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zwiększa się podczas przyjmowania leku” (lub podobnie).)

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)**

b. Zaburzenia czynności zwieracza Oddiego i zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Kodeina może powodować zaburzenie 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 z paracetamolem pacjentom z zapaleniem trzustki i chorobami dróg żółciowych.

- Punkt 4.8

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

Jeśli działanie niepożądane „zaburzenie czynności zwieracza Oddiego” jest już uwzględnione w punkcie 4.8 z inną częstością występowania, należy zachować dotychczasową częstość.

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)

dolegliwości dotyczące zastawki jelitowej (zaburzenia czynności zwieracza Oddiego)

c. Hiperalgezia

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Jeśli nie zastosowano jeszcze podobnego sformułowania, zaleca się wprowadzenie następujących aktualizacji do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających skojarzenie kodeiny z paracetamolem:

Podobnie jak podczas stosowania innych opioidów, jeśli uśmierzanie 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 omówić to z lekarzem lub farmaceutą

- **Pacjent odczuwa ból lub zwiększoną wrażliwość na ból (hiperalgezia), nie ustępujące pomimo przyjęcia większej dawki leku.**

d. Zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym bezdech senny pochodzenia ośrodkowego

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Poniższy tekst należy przedstawić oddzielnie, niezależnie od już zamieszczonych informacji na temat depresji oddechowej, o których mowa w akapicie „Zagrożenia związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny i leki pokrewne”.

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym bezdech senny pochodzenia ośrodkowego (CSA, ang. central sleep apnoea) i hipokseміę 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 hipokseмія związaną 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 zaobserwują u pacjenta te objawy, należy zwrócić się do lekarza. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki.

e. Zaburzenia wywołane używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.2

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 lekarz powinien często kontaktować się z 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 poniższe sformułowanie, a nie go zastępować.

Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy, a jeśli nie uda się osiągnąć skutecznego złagodzenia bólu, należy zalecić pacjentom (opiekunom) zasięgnięcie opinii lekarza.

- Punkt 4.4

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

Tolerancja i zaburzenie 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 rozwoju 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. Ryzyko OUD jest większe u pacjentów, u których stwierdzono w wywiadzie - osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) - zaburzenia spowodowane zażywaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u osób obecnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z silną depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości)

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym <nazwa własna> należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Jeśli takie objawy wystąpią, pacjent powinien skontaktować 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 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 leczniczego <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 i uzależnienie

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

Wielokrotne stosowanie opioidów może powodować mniejszą skuteczność leku (rozвивa się przyzwyczajenie 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 zwiększyć 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 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 („nałóg”).**
- **pacjent pali tytoń.**
- **pacjent miał kiedykolwiek zaburzenia nastroju (depresja, stany lękowe lub zaburzenia osobowości) lub 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 <ból>;**
- **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 po ponownym przyjęciu leku czuje się lepiej („objawy odstawiennne”).**

Jeśli pacjent zauważy wystąpienie któregokolwiek 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>

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

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

Jeśli dostępny jest tekst określający maksymalny czas stosowania, należy dodać do niego poniższe sformułowanie, a nie go zastępować.

Lek <nazwa własna> należy stosować przez najkrótszy czas niezbędny do złagodzenia objawów. Jeśli nie następuje skuteczne złagodzenie bólu podczas przyjmowania leku, należy zasięgnąć porady lekarza.

f. Przypadkowe narażenie na lek i przechowywanie w bezpiecznym miejscu

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 5.

Gdzie przechowywać lek <nazwa własna>

[...]

Należy dodać poniższe informacje. Jeśli dostępny jest już tekst dotyczący zaleceń dotyczących przechowywania (np. dotyczących temperatury lub zamkniętego miejsca przechowywania), należy dodać nowy tekst bezpośrednio powyżej lub poniżej dotychczasowej informacji, 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 listopadzie 2025 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	28 grudnia 2025 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	26 lutego 2026r.