

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre kofeín/kodeín/paracetamol/propyfenazón, kyselinu acetylsalicylovú/kofeín/kodeín/paracetamol sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje o **riziku poruchy užívania opioidov** z literatúry a spontánných hlásení a vzhľadom na existujúce upozornenia v iných informáciách o liekoch obsahujúcich opioidy je potrebné aktualizovať časti 4.2, 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku. Cieľom je zdôrazniť upozornenie na riziko závislosti od lieku/zneužívania lieku a to tak, že sa doplnia informácie o negatívnych dôsledkoch poruchy užívania opioidov a rizikových faktoroch identifikovaných v súlade so zneniami, ktoré už boli uvedené pre iné opioidy a obmedziť obdobie trvania liečby.

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o **centrálnom spánkovom apnoe (CSA)** a potenciálnom účinku opioidov v danej triede sa má v časti 4.4 zmeniť upozornenie tak, aby opisovalo riziko centrálného spánkového apnoe spojeného s užívaním kodeínu.

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o **hyperalgézii** sa považuje za potrebné aktualizovať časť 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku, aby sa upozornilo na riziko hyperalgézie spojené s užívaním kodeínu.

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o interakciách medzi opioidmi a gabapentinoidmi (gabapentínom a pregabalínom) a s prihliadnutím na existujúce upozornenia v iných informáciách o liekoch obsahujúcich opioidy je potrebné aktualizovať časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku, aby sa poukázalo na **interakcie s gabapentinoidmi**.

Vzhľadom na dostupné hlásenia o prípadoch po uvedení lieku na trh a údaje z literatúry týkajúce sa kodeínu sa kauzálny vzťah medzi kombináciami s pevnou dávkou a **pankreatitídou/dysfunkciou Oddiho zvierača** považuje prinajmenšom za primerane možný a časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa má zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať spolu s upozornením v časti 4.4.

Vzhľadom na dostupné hlásenia o prípadoch po uvedení lieku na trh a údaje z literatúry týkajúce sa kyseliny acetylsalicylovej sa kauzálny vzťah medzi kombináciami s pevnou dávkou obsahujúcimi kyselinu acetylsalicylovú a **Kounisovým syndrómom** považuje prinajmenšom za primerane možný a časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa má zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať spolu s upozornením v časti 4.4.

Vzhľadom na dostupné hlásenia o prípadoch po uvedení lieku na trh, ktoré sa týkajú rizík **náhodnej expozície (intoxikácie detí)**, sa má písomná informácia pre používateľa zodpovedajúcim spôsobom zmeniť tak, aby sa zdôraznila potreba uchovávať liek na bezpečnom a chránenom mieste.

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kofeín/kodeín/paracetamol/propyfenazón, kyselinu acetylsalicylovú/kofeín/kodeín/paracetamol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) kofeín/kodeín/paracetamol/propyfenazón, kyselinu acetylsalicylovú/kofeín/kodeín/paracetamol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Poruchy užívania opioidov

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.2

Spôsob podávania

...

Ciele liečby a ukončenie liečby

V súlade s usmerneniami na liečbu bolesti sa pred začatím liečby liekom [názov lieku] má s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane jej dĺžky a cieľov a plán ukončenia liečby. Počas liečby má byť lekár v častom kontakte s pacientom, aby mohol vyhodnotiť, či je potrebné v liečbe pokračovať, zvážiť jej ukončenie, prípadne upraviť dávkovanie. Ak u pacienta už nie je potrebná liečba kodeínom, odporúča sa dávku znižovať postupne, aby sa zabránilo abstinenčným príznakom. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Trvanie liečby

V prípade, že je v texte stanovená maximálna dĺžka používania, sa má doplniť nasledujúce znenie, namiesto toho, aby sa text nahradil.

[Názov lieku] sa nemá používať dlhšie, ako je nevyhnutné.

- Časť 4.4

Existujúce upozornenie sa má zmeniť takto (existujúce znenie príslušného upozornenia sa má podľa potreby nahradiť nasledujúcim odsekom):

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je [názov lieku], sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (opioid use disorder, OUD). Opakované užívanie lieku [názov lieku] môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie lieku [názov lieku] môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch spojených s užívaním návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov, ktorí majú v osobnej anamnéze iné poruchy duševného zdravia (napr. závažnú depresiu, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby liekom [názov lieku] a počas liečby sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán jej ukončenia (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas liečby má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy vyskytnú, pacienti majú byť poučení, aby sa obrátili na svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania, ktoré smeruje k vyhľadávaniu lieku (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie lieku). To zahŕňa prehľad súbežne užívaných opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD sa

má zvážiť konzultácia so špecialistom na liečbu závislostí.

- Časť 4.8

Pod tabuľku alebo opis sa má doplniť nasledujúci odsek, v ktorom sa zhrnú vedľajšie účinky:

Lieková závislosť

Opakované užívanie lieku [názov lieku] môže viesť k liekovej závislosti dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Písomná informácia pre používateľa

Existujúce znenie príslušného upozornenia sa má nahradiť nasledujúcim zvýrazneným a podčiarknutým textom podľa potreby.

- Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Tolerancia, závislosť a návyk

<u>Tento liek obsahuje kodeín, čo je opioidný liek. Môže spôsobiť závislosť a/alebo návyk.</u>

Opakované užívanie opioidov môže viesť k zníženiu účinnosti lieku (zvyknete si naň, čo sa označuje ako tolerancia). Opakované užívanie lieku [názov lieku] môže viesť tiež k závislosti, zneužívaniu a návyku, čo môže mať za následok život ohrozujúce predávkovanie. Riziko týchto vedľajších účinkov sa môže zvýšiť pri vyššej dávke a dlhšom období používania.

Závislosť alebo návyk môže vyvolať pocit, že už nedokážete kontrolovať množstvo lieku, ktoré máte užívať, alebo ako často ho potrebujete užívať.

Riziko vzniku závislosti alebo návyku sa medzi jednotlivými osobami líši. Vyššie riziko vzniku závislosti od lieku alebo návyku na liek [názov lieku] môžete mať, ak:

- **Vy alebo niekto z vašej rodiny ste niekedy zneužíval alkohol, lieky na predpis alebo nelegálne drogy alebo ste od nich boli závislí („závislosť“).**
- **Ste fajčiar.**
- **Niekedy ste mali problémy s náladou (depresia, úzkosť alebo porucha osobnosti) alebo vás liečil psychiater na iné duševné ochorenia.**

Ak počas užívania [názov lieku] spozorujete niektorý z nasledovných prejavov, môže to byť signál, že sa stali závislým alebo máte návyk:

- **musíte užívať liek dlhšie, ako vám odporučil lekár**
- **musíte užívať viac ako odporúčanú dávku**
- **máte pocit, že musíte pokračovať v užívaní svojho lieku, aj keď nepomáha zmierniť <bolesť> <alebo> <horúčku>**
- **liek užívate z iných dôvodov, než ako bolo predpísané, napríklad „na upokojenie“ alebo „na zaspávanie“**

- opakovane ste sa neúspešne pokúšali prestať liek užívať alebo kontrolovať jeho užívanie
- keď prestanete liek užívať, necítite sa dobre a po opätovnom užití lieku sa cítite lepšie („abstinénčné príznaky“).

Ak spozorujete niektorý z týchto prejavov, prediskutujte to so svojim lekárom, aby vám nastavil najlepší spôsob liečby pre vás, vrátane toho, kedy je vhodné prestať a ako bezpečne prestať (pozri časť 3 Ak prestanete užívať [názov lieku]).

- Časť 3

3. Ako užívať liek [názov lieku]

<Vždy <užívajte> <používajte> tento liek presne tak, ako vám povedal lekár <alebo> <lekárnik>. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho <lekára> <alebo> <lekárnika>.

<Odporúčaná dávka je...>

Pred začatím liečby a pravidelne v jej priebehu s vami lekár prediskutuje, čo môžete očakávať od užívania [názov lieku], kedy a ako dlho ho musíte užívať, kedy máte kontaktovať svojho lekára a kedy ho musíte prestať užívať (pozri tiež nižšie „Ak prestanete užívať [názov lieku]“)

V prípade, že je v texte stanovená maximálna dĺžka používania, sa má doplniť nasledujúce znenie, namiesto toho, aby sa text nahradil.

Liek [názov lieku] sa má užívať počas čo najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na zmiernenie príznakov.

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Centrálne spánkové apnoe

Ak podobné znenie ešte nie je uvedené, odporúčajú sa nasledujúce zmeny v informáciách o lieku pre kombinácie s pevnou dávkou obsahujúce kodeín (nový text je podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálneho spánkového apnoe (central sleep apnoea, CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. V závislosti od dávky užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Liek [názov lieku] môže spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, ako je spánkové apnoe (prestávky v dýchaní počas spánku) a hypoxémia súvisiaca so spánkom (nízka hladina

kyslíka v krvi). Tieto príznaky môžu zahŕňať prestávky v dýchaní počas spánku, nočné prebúdzanie z dôvodu dýchavičnosti, ťažkosti s udržaním spánku alebo nadmernú ospalosť počas dňa. Ak vy alebo iná osoba spozorujete tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie dávky.

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Hyperalgézia

Ak podobné znenie ešte nie je uvedené, odporúčajú sa nasledujúce zmeny v informáciách o lieku pre kombinácie s pevnou dávkou obsahujúce kodeín (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~).

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Tak ako pri iných opioidoch, v prípade nedostatočnej kontroly bolesti v reakcii na zvýšenú dávku kodeínu sa má zvážiť možnosť hyperalgézie vyvolanej opioidmi. Môže byť indikované zníženie dávky alebo prehodnotenie liečby.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Ak sa u vás počas <užívania> <používania> lieku [názov lieku] vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, povedzte to svojmu lekárovi <alebo> <lekárnikovi> <alebo zdravotnej sestre>:

Pociťujete bolesť alebo zvýšenú citlivosť na bolesť (hyperalgézia), ktorá nereaguje na vyššiu dávku vášho lieku.

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Lieková interakcia s gabapentínoidmi

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.5

Má sa pridať ďalej uvedená interakcia. Ak je identické znenie už zahrnuté v časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku ako „Súbežné používanie <lieku> s [...] môže mať za následok útlm dýchania, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť.“, nový navrhovaný text [t. j. „gabapentínoidy (gabapentín a pregabalín)“] sa môže doplniť do existujúcej vety. Ak identické znenie ako v predchádzajúcej vete nie je už zahrnuté v časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku, nová navrhovaná veta sa môže pridať priamo za akékoľvek existujúce znenie o interakcii s inými centrálnymi pôsobiacimi liekmi, ktoré by mohli viesť k zosilneniu účinkov na CNS [napr. priamo za „Pri súbežnom používaní <lieku> s inými centrálnymi pôsobiacimi liekmi vrátane alkoholu treba vziať do úvahy zosilnenie účinkov na CNS (pozri časť 4.8).“].

Súbežné užívanie <lieku> s inými látkami tlmiacimi centrálny nervový systém [...] a gabapentinoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže viesť k útlmu dýchania, hypotenzii, hlbokjej sedácii, kóme alebo smrti (pozri časť 4.4).

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Má sa pridať k existujúcemu zoznamu bodov v časti „Iné lieky a <názov lieku>“ [napr. s podnadpisom „Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi“ (alebo podobne) alebo „Riziko vedľajších účinkov sa zvyšuje, ak užívate“ (alebo podobne).]

Iné lieky a [názov lieku]

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Gabapentín alebo pregabalín na liečbu epilepsie alebo bolesti spôsobenej nervovými problémami (neuropatická bolesť)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Pankreatitída a dysfunkcia Oddiho zvierača

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Existujúce znenie príslušného upozornenia sa má nahradiť nasledujúcim zvýrazneným a podčiarknutým textom podľa potreby.

- Časť 4.4

Poruchy pečene a žlčových ciest

Kodeín môže spôsobiť dysfunkciu a spazmus Oddiho zvierača, čím sa zvyšuje riziko príznakov ochorení žlčových ciest a pankreatitídy. Preto sa lieky obsahujúce kodeín musia podávať opatrne u pacientov s pankreatitídou a ochoreniami žlčových ciest.

- Časť 4.8

Ak sú nežiaduce reakcie lieku „pankreatitída“ a „dysfunkcia Oddiho zvierača“ už zahrnuté v časti 4.8 s inou frekvenciou, má sa zachovať existujúca frekvencia.

Do triedy orgánových systémov „Poruchy gastrointestinálneho traktu“ s neznámou frekvenciou sa má pridať táto nežiaduca reakcia:

pankreatitída

alebo v prípade kombinácií s pevnou dávkou, pri ktorých je pankreatitída už uvedená:

„pankreatitída **vrátane** akútnej **pankreatitídy** u pacientov, ktorí podstúpili cholecystektómiu“

Do triedy orgánových systémov „Poruchy pečene a žlčových ciest“ s neznámou frekvenciou sa má pridať táto nežiaduca reakcia:

dysfunkcia Oddiho zvierača

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Existujúce znenie príslušného upozornenia sa má nahradiť nasledujúcim zvýrazneným a podčiarknutým textom podľa potreby.

Upozornenia a opatrenia

[...]

Ak sa u vás vyskytne závažná bolesť v hornej časti brucha, ktorá môže vyžarovať do chrbta, nevoľnosť, vracanie alebo horúčka, obráťte sa na svojho lekára, pretože to môžu byť príznaky súvisiace so zápalom pankreasu (pankreatitída) a žlčových ciest.

- Časť 4.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Neznáme (častotť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Príznaky súvisiace so zápalom pankreasu (pankreatitída) a žlčových ciest (problém postihujúci chlopňu v črevách známy ako dysfunkcia Oddiho zvierača), napr. závažná bolesť v hornej časti brucha, ktorá môže vyžarovať do chrbta, nevoľnosť, vracanie alebo horúčka.

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Kounisov syndróm

Ak podobné znenie ešte nie je uvedené, v informáciách o lieku sa pre kombinácie s pevnou dávkou obsahujúce kyselinu acetylsalicylovú odporúčajú nasledujúce zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

(...)

U pacientov liečených liekmi obsahujúcimi kyselinu acetylsalicylovú boli hlásené prípady Kounisovho syndrómu. Kounisov syndróm je definovaný ako kardiovaskulárne príznaky sekundárne k alergickej alebo hypersenzitívnej reakcii spojenej so zúžením koronárnych tepien a potenciálne vedúce k infarktu myokardu.

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov „Poruchy srdca a srdcovej činnosti“ sa má doplniť ďalej uvedená nežiaduca reakcia s neznámou frekvenciou:

Kounisov syndróm

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Pri užívaní kyseliny acetylsalicylovej boli hlásené prejavy alergickej reakcie na tento liek vrátane problémov s dýchaním, opuchu tváre a oblasti krku (angioedém) a bolesti na hrudníku. Ak spozorujete niektorý z týchto prejavov, okamžite prestaňte užívať [názov lieku] a ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo lekársku pohotovosť.

- Časť 4

Možné vedľajšie účinky

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

Bolesť v hrudníku, ktorá môže byť prejavom možnej závažnej alergickej reakcie nazývanej Kounisov syndróm.

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Náhodné vystavenie a uchovávanie na bezpečnom a chránenom mieste

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 5.

Kde by ste mali uchovávať <názov lieku>

[...]

Má sa pridať nasledujúca informácia. Ak existuje text týkajúci sa odporúčaní na uchovávanie (napr. týkajúci sa teploty alebo uzavretého priestoru), pridajte nový text podľa potreby priamo nad alebo priamo pod existujúce informácie.

Uchovávajte tento liek na bezpečnom a chránenom mieste bez prístupu iných osôb. Liek môže spôsobiť vážne poškodenie a byť smrteľný pre osoby, ktorým nie je určený.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v januári 2026
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	15. marca 2026
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	14. mája 2026