

Príloha I

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

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodiccky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre kodeín/ibuprofén sú vedecké závery nasledovné:

- Vzhľadom na dostupné hlásenia prípadov po uvedení lieku na trh a údaje z literatúry o **riziku liekovej závislosti/zneužívania lieku**, ako aj s prihliadnutím na existujúce varovania v iných informáciách o lieku obsahujúcich opioidy, ako je tramadol, je opodstatnené aktualizovať časti 4.2, 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku s cieľom zdôrazniť označenie týkajúce sa rizika liekovej závislosti/zneužívania lieku pridaním negatívnych následkov poruchy súvisiacej s užívaním opioidov a rizikových faktorov zistených v súlade so znením, ktoré už bolo zavedené pre iné opioidy, a odporúčaním stanoviť stratégiu v oblasti lieku pred začatím liečby kodeínom s cieľom obmedziť trvanie liečby.
- Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o **centrálnom spánkovom apnoe (CSA)** a potenciálnom skupinovom účinku opioidov sa má zmeniť upozornenie opisujúce riziko centrálneho spánkového apnoe súvisiace s kodeínom v časti 4.4.
- Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o **hyperalgézii** sa aktualizácia časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku považuje za opodstatnenú s cieľom upozorniť na riziko hyperalgézie súvisiace s kodeínom.
- Vzhľadom na dostupné hlásenia prípadov po uvedení na trh a údaje z literatúry o ibuprofene sa príčinný vzťah medzi kodeínom/ibuprofénom a **Kounisovým syndrómom** považuje prinajmenšom za opodstatnenú možnosť a časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa má zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať spolu s varovaním v časti 4.4.
- Vzhľadom na dostupné hlásenia prípadov po uvedení na trh týkajúce sa rizík **intoxikácie pediatrických pacientov** sa má písomná informácia pre používateľa zodpovedajúcim spôsobom zmeniť, aby sa zdôraznila potreba uchovávať kombinované lieky s pevnou dávkou na bezpečnom mieste mimo dosahu detí.
- 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 opodstatnená aktualizácia časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku s cieľom informovať o **interakciách s gabapentinoidmi**.
- Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o **pankreatitíde/dysfunkcii Oddiho zvierača** a spontánných hlásení, vrátane v niektorých prípadoch úzkej časovej súvislosti, a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku sa príčinná súvislosť medzi kodeínom a pankreatitídou/dysfunkciou Oddiho zvierača považuje prinajmenšom za opodstatnenú možnosť a informácie o lieku sa majú zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) preskúmala odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre kodeín/ibuprofén je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) kodeín/ibuprofén 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 súvisiace s užívaním opioidov

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.2

Nasledujúca zmienka <v prípade predpisovania> sa vzťahuje na prípady, keď je kombinácia fixných dávok dostupná bez lekárskeho predpisu.

Spôsob podávania

...

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby [názov lieku] je potrebné s pacientom dohodnúť stratégiu liečby vrátane dĺžky liečby a cieľov liečby, ako aj plán ukončenia liečby v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby <v prípade predpisovania> má lekár s pacientom často komunikovať, aby zhodnotil potrebu pokračovania liečby, zvážil jej ukončenie a v prípade potreby upravil dávkovanie. Keď už pacient nepotrebuje liečbu kodeínom, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Pri nedostatočnom manažmente bolesti je potrebné zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

Dĺžka liečby

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

- Časť 4.4

Existujúce varovanie je potrebné zmeniť takto (je potrebné zohľadniť existujúce znenie príslušného upozornenia):

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 [názov lieku] môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môže zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie [názov lieku] môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti.

V súvislosti so zneužívaním a závislosťou od kombinácií kodeínu/ibuprofenu boli hlásené závažné klinické následky vrátane úmrtí, najmä pri dlhodobom užívaní vyšších než odporúčaných dávok. Tieto klinické následky zahŕňali hlásenia o gastrointestinálnych perforáciách, gastrointestinálnych krvácaniach, ťažkej anémii, zlyhaní obličiek, renálnej tubulárnej acidóze a ťažkej hypokalémii v súvislosti so zložkou ibuprofenu.

Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby [názov lieku] a počas liečby je potrebné dohodnúť s pacientom cieľ liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD, ako aj o závažných následkoch. Ak sa tieto prejavy objavia, pacientom je potrebné odporučiť, aby sa obrátil na svojho lekára. Po ukončení liečby sa môžu objaviť abstinenčné príznaky, ako je nepokoj a podráždenosť.

U pacientov sa bude vyžadovať sledovanie prejavov správania súvisiaceho s vyhľadávaním lieku (napr. príliš skoré žiadosti o ďalšie predpísanie). To zahŕňa preskúmanie súbežného užívania opioidov a psychoaktívnych liekov (napríklad benzodiazepínov). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD treba zvážiť konzultáciu so špecialistom na závislosti.

- Časť 4.8

Pod tabuľku alebo opis, v ktorých sa zhrnú vedľajšie účinky, sa má pridať tento odsek:

Lieková závislosť

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

Písomná informácia pre používateľa

Existujúce znenie príslušného upozornenia má byť uvedené na viditeľnom mieste ako upozornenie v rámečku. Existujúci text sa má zohľadniť takto.

- Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Tolerancia, závislosť a návyk

Tento liek obsahuje kodeín, čo je opioidový liek. Opakované užívanie opioidov môže mať za následok, že liek je menej účinný (zvyknete si naň, čo je známe ako tolerancia). Opakované užívanie [názov lieku] môže tiež viesť k závislosti, zneužívaniu a návyku, čo môže mať za následok život ohrozujúce predávkovanie. Ak užívate <názov lieku> dlhšie než odporúčaný čas alebo vo vyšších ako odporúčaných dávkach, **riziko týchto vedľajších účinkov sa môže zvýšiť** a hrozia vám **aj** závažné poškodenia. **Patri k nim vážne poškodenie žalúdka/čriev a obličiek, ako aj veľmi nízke hladiny draslíka v krvi. Tie môžu byť smrteľné (pozri časť 4).**

Závislosť alebo návyk môžu vyvolať pocit, že už nemáte kontrolu nad tým, koľko lieku potrebujete užívať alebo ako často ho potrebujete užívať.

Riziko vzniku závislosti alebo návyku sa u jednotlivých osôb líši. Riziko vzniku závislosti alebo návyku na [názov produktu] môže byť vyššie, ak:

– Ste vy alebo niekto z vašej rodiny niekedy zneužíval alebo bol závislý od alkoholu, liekov na predpis alebo nelegálnych drog („závislosť“).

– Ste fajčiar.

– Mali ste niekedy problémy s náladou (depresia, úzkosť alebo porucha osobnosti) alebo ste sa liečili u psychiatra s inými duševnými ochoreniami.

Ak počas užívania [názov produktu] spozorujete niektorý z nasledujúcich prejavov, môže to znamenať, že ste u vás došlo ku vzniku závislosti alebo návyku:

– musíte liek užívať dlhšie, ako vám odporučil lekár,

– musíte užívať väčšiu než odporúčanú dávku,

– môžete mať pocit, že musíte pokračovať v užívaní lieku, aj keď vám nepomáha zmierniť bolesť,

– užívate liek z iných dôvodov, ako je predpísané, napríklad „na upokojenie“ alebo „na lepší spánok“,

– opakovane ste sa neúspešne pokúšali prestať užívať liek alebo kontrolovať jeho užívanie,

– keď liek prestanete užívať, necítite sa dobre a po opätovnom užití lieku sa cítite lepšie („abstinenčné účinky“).

Ak spozorujete niektorý z týchto prejavov, porad'te sa so svojim lekárom a prediskutujte s ním najlepší spôsob liečby pre vás vrátane toho, kedy je vhodné prestať užívať liek a ako ho bezpečne prestať užívať (pozri časť 3, Ak prestanete užívať [názov lieku]).

- Časť 3

3. Ako užívať [názov lieku]

Nasledujúca zmienka <Ak vám bol [názov lieku] predpísaný,> sa vzťahuje na prípady, keď je kombinácia fixných dávok dostupná bez lekárskeho predpisu.

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

<Odporúčaná dávka je...>

<Ak vám bol [názov lieku] predpísaný,>Pred začatím liečby a pravidelne počas liečby s vami lekár prediskutuje, čo môžete od užívania [názov lieku] očakávať, kedy a ako dlho ho musíte užívať, kedy sa máte obrátiť na lekára a kedy ho musíte prestať užívať (pozri tiež časť Ak prestanete užívať [názov lieku]).

Centrálne spánkové apnoe

Ak podobné znenie ešte nie je zavedené, odporúčajú sa tieto zmeny v informáciách o lieku s obsahom kodeínu/ibuprofenu (nový text je **podčiarknutý a vyznačený tučným písmom**, vymazaný text je 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. Užívanie

opioidov zvyšuje CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

[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). 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. Lekár môže zvážiť zníženie dávky.

Hyperalgézia

Ak podobné znenie ešte nie je zavedené, odporúčajú sa tieto zmeny v informáciách o lieku s obsahom kodeínu/ibuprofenu (nový text je podčiarknutý a vyznačený tučným písmom, vymazaný text je prečiarknutý).

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Tak ako pri iných opioidoch, v prípade nedostatočnej kontroly bolesti v reakcii na zvýšenú dávku kodeínu je potrebné 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> [názov lieku] vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov, obráťte sa na svojho lekára <alebo> <lekárniku> <alebo zdravotnú sestru>

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

Kounisov syndróm

Ak podobné znenie ešte nie je zavedené, odporúčajú sa tieto zmeny v informáciách o lieku s obsahom kodeínu/ibuprofenu (nový text je podčiarknutý a vyznačený tučným písmom, vymazaný text je prečiarknutý).

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

(...)

U pacientov liečených liekom obsahujúcim ibuprofén, ako je [názov lieku], boli hlásené prípady Kounisovho syndrómu. Kounisov syndróm bol definovaný ako kardiovaskulárne príznaky sekundárne k alergickej alebo hypersenzitívnej reakcii-spojenej so zúžením koronárnych tepien a potenciálne vedúcej k infarktu myokardu.

- Časť 4.8

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy systémových orgánov Poruchy srdca s frekvenciou „neznáme“:

Kounisov syndróm

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

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

- Časť 4

Možné vedľajšie účinky

Neznáme (z dostupných údajov):

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

Náhodná expozícia a uloženie na bezpečnom a chránenom mieste

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 5

Ako uchovávať <názov lieku>

[...]

Je potrebné doplniť nasledujúce informácie. Ak existuje text týkajúci sa odporúčaní na uchovávanie (napr. teplota alebo uzamknutý priestor), nový text podľa potreby doplňte priamo nad alebo priamo pod existujúce informácie.

Tento liek uchovávať na bezpečnom, chránenom mieste, kde k nemu nemajú prístup iné osoby. Môže spôsobiť vážne poškodenie zdravia a byť smrteľný pre ľudí, ktorým nebol určený.

Interakcia liekov s gabapentinoidmi

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.5

Interakcia sa má doplniť takto. Ak je identické znenie už zahrnuté v časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku ako „Súbežné užívanie <lieku> s [...] môže mať za následok hypoventiláciu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť.“, k existujúcej vete sa môže doplniť nový navrhovaný text (t. j. „gabapentinoidy (gabapentín a pregabalín)“). Ak identické znenie ako v predchádzajúcej vete ešte nie je zahrnuté v časti 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku, nová navrhovaná veta sa môže doplniť priamo za akékoľvek existujúce znenie o interakcii s inými centrálné pôsobiacimi liekmi, ktorá by mohla viesť k zosilneniu účinkov na centrálny nervový systém (napr. priamo za „Pri súbežnom užívaní <lieku> a iných centrálné pôsobiacich liekov vrátane alkoholu treba vziať do úvahy zosilnenie účinkov na centrálny nervový systém (pozri časť 4.8).“).

Súbežné užívanie <názov lieku> s inými látkami tlmiacimi centrálny nervový systém [...] a gabapentinoidmi (gabapentín a pregabalín) môže spôsobiť respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť (pozri časť 4.4).

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Doplniť do existujúceho 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)

Hepatobilárne poruchy, pankreatitída a dysfunkcia Oddiho zvierača

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Existujúce znenie príslušného upozornenia sa má nahradiť týmto textom, ktorý je zvýraznený tučným písmom a prípadne podčiarknutý.

- Časť 4.4

Poruchy pečene a žlčových ciest

Kodeín môže spôsobiť dysfunkciu a spazmus Oddiho zvierača, čím zvyšuje riziko symptómov žlčových ciest a pankreatitídy. Preto sa kodeín/ibuprofén musia u pacientov s pankreatitídou a ochoreniami žlčových ciest podávať s opatrnosťou.

- Časť 4.8

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

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy systémových orgánov Poruchy gastrointestinálneho traktu s frekvenciou „neznáme“:

pankreatitída

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy systémových orgánov Poruchy pečene a žlčových ciest s frekvenciou „neznáme“:

dysfunkcia Oddiho zvierača

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Existujúce znenie príslušného upozornenia sa má nahradiť týmto textom, ktorý je zvýraznený tučným písmom a prípadne podčiarknutý.

Upozornenia a opatrenia

[...]

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

- Časť 4.

Iné možné vedľajšie účinky:

neznáme (z dostupných údajov)

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

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh z júla 2024
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	08/09/2024
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	07/11/2024