

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 periodicky aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre kodeín/paracetamol sú vedecké závery nasledovné:

- a) Vzhľadom na údaje dostupné z literatúry a spontánne hlásenia o **interakcii medzi opiátmi a gabapentinoidmi** (gabapentín a pregabalín) a berúc do úvahy existujúce upozornenia v iných informáciách o lieku pre lieky obsahujúce opiát, je opodstatnené, aby sa aktualizovala časť 4.5 v Súhrne charakteristických vlastností lieku tak, aby reflektovala interakciu s gabapentinoidmi.
- b) Vzhľadom na údaje o **dysfunkcii Oddiho zvierača** dostupné z literatúry a spontánnych hlásení a berúc do úvahy hodnoverný mechanizmus účinku sa príčinná súvislosť medzi kodeínom/paracetamolom a dysfunkciou Oddiho zvierača považuje minimálne za opodstatnenú možnosť. Preto sa musia v súlade s tým zmeniť informácie o lieku a je potrebná aktualizácia častí 4.4 a 4.8.
- c) Vzhľadom na údaje o **hyperalgézii** dostupné z literatúry a berúc do úvahy existujúce upozornenia v informáciách o lieku pre iné lieky obsahujúce opiát, ako sú kodeín, morfín a kodeín/ibuprofén, považuje sa za opodstatnené aktualizovať časť 4.4 v Súhrne charakteristických vlastností lieku tak, aby sa upozornilo na riziko hyperalgie s kodeínom.
- d) Vzhľadom na údaje o **centrálnej spánkovej apnoe (CSA)** dostupné z literatúry a potenciálnom účinku opiátov sa má zmeniť upozornenie v časti 4.4 tak, aby opisovalo riziko centrálnej spánkovej apnoe s kodeínom.
- e) Vzhľadom na údaje o **riziku poruchy užívania opiátov (OUD)** dostupné z literatúry a berúc do úvahy existujúce upozornenia v informáciách o lieku pre iné lieky obsahujúce opiáty, ako sú kodeín, tramadol a kodeín/ibuprofén, je opodstatnené aktualizovať časti 4.2, 4.4 a 4.8 Súhrnu charakteristických vlastností lieku tak, aby sa posilnilo označenie rizika liekovej závislosti/zneužívania lieku, pridaním negatívnych následkov poruchy užívania opiátov a identifikovaných rizikových faktorov v súlade so znením, ktoré je už uvedené pre iné opiáty, a prostredníctvom odporúčania zaviesť liekovú stratégiu pred začiatkom užívania kodeínu, aby sa obmedzilo trvanie liečby.
- f) Vzhľadom na údaje o **neúmyselnej expozícii (pediatrickej intoxikácii)** dostupné z literatúry a spontánnych hlásení sa zodpovedajúcim spôsobom má aktualizovať písomná informácia pre používateľa, aby sa zdôraznila nutnosť uchovávať liek na bezpečnom a zaistenom mieste.

PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce kodeín/paracetamol sa majú zmeniť zodpovedajúcim spôsobom.

Písomná informácia pre používateľa sa aktualizuje zodpovedajúcim spôsobom.

Aktualizujte časť 2 v písomnej informácii pre používateľa a pridajte **upozornenie v čiernom orámovaní** o povahe lieku obsahujúcom opiát a o riziku závislosti a návyku v súlade s upozornením, ktoré bolo nedávno odsúhlasené v procese PSUSA pre lieky, v ktorých je kodeín jedinou zložkou (PSUSA/00000843/202501).

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/paracetamol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) 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)>

a. Liekové interakcie s gabapentinoidmi

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.5

Má sa pridať nasledujúca interakcia:

Ak sa v časti 4.5 Súhrnu charakteristických vlastností lieku už nachádza text „Súbežné používanie < liek > s [...], môže viesť k útlmu dýchania, hypotenzii, silnej sedácii, kóme alebo úmrtiu.“, môže sa do existujúcej vety pridať navrhovaný text (tzn. „gabapentinoidy (gabapentín a pregabalín)“). Ak takýto text ešte nie je zahrnutý do časti 4.5 Súhrnu charakteristických vlastností lieku, nová navrhovaná veta sa môže pridať priamo za akýkoľvek už prítomný text o interakcii s inými centrálnie pôsobiacimi liekmi, ktoré by mohli viesť k zosilneniu účinkov na CNS.

Odvolávka na časť 4.4 sa má zahrnúť, len ak je interakcia vedúca k aditívnemu účinku na CNS a respiračnému útlmu opísaná aj v časti 4.4. Nenavruhuje sa žiadny nový text pre časť 4.4.

Súbežné používanie < lieku > s gabapentinoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže spôsobiť respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť (pozri časť 4.4).

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Má sa pridať do existujúceho odrážkového zoznamu v časti „Iné lieky a <názov lieku>“ (napr. s podtitulom „Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi“ (alebo podobným) alebo „Riziko vedľajších účinkov sa zvyšuje, ak užívate“ (alebo podobným).)

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 v dôsledku nervových problémov (neuropatická bolesť)**

b. Dysfunkcia Oddiho zvierača a poruchy pečene a žlčových ciest

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Má sa pridať nasledujúce upozornenie:

Existujúce znenie predmetného upozornenia sa má zodpovedajúcim spôsobom nahradiť nasledujúcim zvýrazneným a podčiarknutým textom.

Poruchy pečene a žlčových ciest

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

- Časť 4.8

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy orgánových systémov Poruchy pečene a žlčových ciest s frekvenciou „neznáma“:

Ak je nežiaduca reakcia „dysfunkcia Oddiho zvierača“ už zahrnutá do časti 4.8 s inou frekvenciou, má sa ponechať existujúca frekvencia.

dysfunkcia Oddiho zvierača

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Existujúce znenie predmetného upozornenia sa má zodpovedajúcim spôsobom nahradiť nasledujúcim zvýrazneným a podčiarknutým textom.

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 to môžu byť príznaky súvisiace so zápalom pankreasu (pankreatitída) a žlčových ciest.

- Časť 4.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Neznáme (z dostupných údajov)

problém postihujúci chlopňu v črevách (dysfunkcia Oddiho zvierača)

c. Hyperalgézia

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Ak podobné znenie ešte nie je zavedené, odporúčajú sa tieto zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce kombináciu kodeínu/paracetamol:

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 lekárnika.

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

d. Poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálneho spánkového apnoe

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Má sa pridať nasledujúce upozornenie:

Nižšie uvedený text má byť uvedený oddelene, bez ohľadu na už prítomné informácie o respiračnej depresii uvedené v odseku „Riziko spájajúce sa so súbežným užívaním sedatív, ako sú benzodiazepíny a príbuzné lieky.“.

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálneho spánkového apnoe (central sleep apnoea, CSA) a hypoxémia súvisiacej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko 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 udrжанím spánku alebo nadmernú ospalosť počas dňa. Ak vy alebo iná osoba spozorujete tieto príznaky, obráťte sa na vášho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie dávky.

e. Poruchy súvisiace s užívaním opioidov (OUD)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.2

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 má lekár s pacientom často komunikovať s cieľom zhodnotiť potrebu pokračovania liečby, zvážiť jej ukončenie a v prípade potreby upraviť dávkovanie. Keď už pacient nepotrebuje liečbu kodeínom, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Pri nedostatočnej kontrole bolesti je potrebné zvážiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

Trvanie liečby

Keď existuje text, v ktorom je špecifikované maximálne trvanie používania lieku, nemá sa nahradiť, ale má sa doň pridať nasledujúce znenie.

Liečba má trvať čo najkratšie a ak nedôjde k účinnej úľave od bolesti, pacientom/opatrovateľom sa má odporučiť, aby sa poradili s lekárom.

- Časť 4.4

Existujúce upozornenie je potrebné zmeniť takto (existujúce znenie predmetného upozornenia sa má zodpovedajúcim spôsobom 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 [názov lieku] môže viesť k 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. 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 sa majú dohodnúť s pacientom ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy objavia, pacienti sa majú obrátiť na svojho lekára.

U pacientov bude treba sledovať prejavy 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 je potrebné 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 predmetného upozornenia sa má zodpovedajúcim spôsobom nahradiť nasledujúcim zvýrazneným a podčiarknutým textom.

- Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Tolerancia, závislosť a návyk

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

Opakované užívanie opioidov môže mať za následok nižšiu účinnosť lieku (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. Riziko týchto vedľajších účinkov sa môže zvýšiť pri vyššej dávke a dlhšom trvaní užívania.

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

Riziko vzniku závislosti alebo návyku sa u jednotlivých osôb líši. Môžete mať zvýšené riziko vzniku závislosti alebo návyku na [názov lieku], 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 lieku] spozorujete niektorý z nasledujúcich prejavov, môže to byť signál, že sa u vás vytvorila závislosť alebo návyk:

- **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 zaspávanie“.**
- **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 („abstinénčné účinky“).**

Ak spozorujete niektorý z týchto prejavov, poraďte sa so svojím 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]

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

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]).

Keď existuje text, v ktorom je špecifikované maximálne trvanie používania lieku, nemá sa nahradiť, ale má sa doň pridať nasledujúce znenie.

[Názov lieku] sa má užívať počas čo najkratšej doby nevyhnutnej na zmiernenie príznakov. Ak sa počas užívania lieku nedosiahne efektívna úľava od bolesti, máte požiadať o radu lekára.

f. Náhodná expozícia a uloženie na bezpečnom a chránenom mieste

Písomná informácia

- Časť 5.

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

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska>

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v novembri 2025
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	28. decembra 2025
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	26. februára 2026