

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Ob upoštevanju poročila PRAC o oceni PSUR(jev) za buklicin/kodein/paracetamol, acetilsalicilno kislino/kodein/paracetamol, kofein/kodein/paracetamol so znanstveni zaključki naslednji:

- a) Glede na razpoložljive podatke o tveganju za motnje uporabe opioidov iz literature in spontanah poročilih ter glede na verjeten mehanizem delovanja in ob upoštevanju obstoječih opozoril v informacijah o zdravilu za druga zdravila, ki vsebujejo opioide, je potrebna posodobitev poglavij 4.2, 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, da se dodatno poudarijo navedbe o tveganju za odvisnost od drog/zlorabo drog z dodajanjem negativnih posledic motnje uporabe opioidov in dejavnikov tveganja ter da se omeji trajanje zdravljenja.
- b) Glede na razpoložljive podatke o tveganju za hiperalgezijo in ob upoštevanju obstoječih opozoril v informacijah o zdravilu za druga zdravila, ki vsebujejo opioide, se šteje, da je potrebna posodobitev poglavja 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila z opozorilom o tveganju za hiperalgezijo pri uporabi kodeina.
- c) Glede na razpoložljive podatke o tveganju za centralno apnejo v spanju in možen razredni učinek opioidov, je treba opozorilo v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila dopolniti s tveganjem za centralno apnejo v spanju pri uporabi kodeina.
- d) Glede na razpoložljive podatke iz literature o medsebojnem delovanju med opioidi in gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin) ter ob upoštevanju obstoječih opozoril v informacijah o drugih zdravilih, ki vsebujejo opioide, je potrebna posodobitev poglavja 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila glede medsebojnega delovanja z gabapentinoidi.
- e) Glede na razpoložljiva poročila o primerih po prihodu zdravila na trg in podatkih iz literature za kodein se vzročna povezava med fiksnimi kombinacijami odmerkov in pankreatitisom/disfunkcijo Oddijevega sfinktra šteje za vsaj razumno možno, zato je treba ustrezno posodobiti poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila skupaj z opozorilom v poglavju 4.4.
- f) Glede na razpoložljiva poročila o primerih po prihodu zdravila na trg glede tveganj za nenamerno izpostavljenost (zastropitev pri otrocih) je treba navodilo za uporabo ustrezno posodobiti, da se poudari potreba po shranjevanju zdravila na varnem in zaščitenem mestu.

PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo buklicin/kodein/paracetamol, kofein/kodein/paracetamol, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila PRAC se CMDh strinja s splošnimi zaključki in podlagami za priporočilo PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za buklicin/kodein/paracetamol, acetilsalicilno kislino/kodein/paracetamol, kofein/kodein/paracetamol CMDh meni, da razmerje med koristmi in tveganji zdravila/zdravil, ki vsebuje/jo buklicin/kodein/paracetamol, acetilsalicilno kislino/kodein/paracetamol, kofein/kodein/paracetamol, ostane nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb informacij o zdravilu.

CMDh priporoča, da se pogoji dovoljenja za promet z zdravilom (dovoljenj) ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Motnja uporabe opioidov

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.2

Način uporabe

...

Cilji zdravljenja in prekinitev

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] se je treba z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja ter načrtom za zaključek zdravljenja, v skladu s smernicami za obvladovanje bolečine. Med zdravljenjem mora biti zagotovljen pogost stik med zdravnikom in bolnikom, da se oceni potreba po nadaljevanju zdravljenja, razmisli o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodi odmerek. Ko bolnik zdravljenja s kodeinom ne potrebuje več, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. V primeru nezadostnega lajšanja bolečine, je treba upoštevati možnost hiperalgezije, razvoja tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja

Glede trajanja zdravljenja je treba dodati naslednje besedilo. Če obstaja strožje besedilo, ki določa najdaljše trajanje zdravljenja, ga je treba ohraniti.

Zdravljenje mora biti čim krajše. Če ni doseženo učinkovito lajšanje bolečine, je treba bolnikom/skrbnikom svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom.

- Poglavlje 4.4

Obstoječe opozorilo je treba posodobiti na naslednji način (obstoječe besedilo zadevnega opozorila je treba po potrebi nadomestiti z naslednjim odstavkom, z izjemo morebitnih dodatnih odobrenih opozoril o tem tveganju, npr. resnih kliničnih izidov, ki jih je treba ohraniti):

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajočem se jemanju opioidov, kot je zdravilo [ime zdravila], se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihična odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD). Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči OUD. Večji odmerek in daljše trajanje zdravljenja z opioidi lahko povečata tveganje za razvoj OUD. Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj OUD je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali sorojenci) motenj zaradi uporabe substanc (vključno z motnjo zaradi uporabe alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih duševnih motenj (npr. huda depresija, anksioznost in osebne motnje).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred in med zdravljenjem je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika .

Bolnike bo treba spremljati glede vedenja, povezanega z iskanjem drog (npr. prezgodnje

zahteve za ponovno izdajo recepta). To vključuje pregled sočasne uporabe opioidov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je potrebno razmisliti o posvetu s specialistom za zdravljenje odvisnosti.

- Poglavlje 4.8

Pod tabelo ali opis, ki povzema neželene učinke, je treba dodati naslednji odstavek:

Odvisnost od drog

Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko vodi v odvisnost od zdravil, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za odvisnost od zdravil se lahko razlikuje glede na individualne dejavnike tveganja bolnika, odmerek in trajanje zdravljenja z opiodi (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

Obstoječe besedilo zadevnega opozorila je treba nadomestiti z naslednjim besedilom, ki je poudarjeno s krepko pisavo in podčrtano, kjer je ustrezno.

- Poglavlje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Toleranca, odvisnost in zasvojenost

To zdravilo vsebuje kodein, ki je opioidno zdravilo. Lahko povzroči odvisnost in/ali zasvojenost.

Ponavljajoča se uporaba opioidov lahko povzroči zmanjšano učinkovitost zdravila (nani se navadite, kar imenujemo toleranca). Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči tudi odvisnost, zlorabo in zasvojenost, kar lahko povzroči smrtno nevarno preveliko odmerjanje. Tveganje za te neželene učinke se lahko poveča pri večjih odmerkih in pri daljši uporabi.

Odvisnost ali zasvojenost lahko povzročita občutek, da nimate več nadzora nad tem, koliko zdravila morate vzeti ali kako pogosto ga morate jemati.

Tveganje za odvisnost ali zasvojenost se razlikuje od osebe do osebe. Tveganje za odvisnost ali zasvojenost od zdravila [ime izdelka] je lahko večje, če:

- ste vi ali kdo v vaši družini kdaj zlorabljali alkohol, zdravila na recept ali prepovedane droge ali bili od njih odvisni (»zasvojenost«),

- ste kadilec,

- ste kdaj imeli težave z razpoloženjem (depresijo, tesnobo ali osebnostno motnjo) ali ste se pri psihiatru zdravili zaradi drugih duševnih bolezni.

Če med jemanjem zdravila [ime zdravila] opazite katerega koli od naslednjih znakov, je to lahko znak, da ste postali odvisni:

- zdravilo morate jemati dlje, kot vam je svetoval zdravnik,

- vzeti morate večji odmerek od priporočenega,

- morda boste imeli občutek, da morate nadaljevati z jemanjem zdravila, tudi če vam ne pomaga pri lajšanju bolečin,

- zdravilo uporabljate iz drugih razlogov, kot je predpisano, na primer »da bi ostali

mirni« ali »da bi vam pomagal spati«,

– ste večkrat neuspešno poskušali prenehati jemati zdravilo ali nadzorovati njegovo uporabo,

– ko prenehate jemati zdravilo, se počutite slabo, ko pa ga ponovno vzamete, se počutite bolje („odtegnitveni učinki“)

Če opazite katerega od teh znakov, se posvetujte z zdravnikom o najprimernejšem načinu zdravljenja za vas, vključno s tem, kdaj je primerno prenehati jemati zdravilo in kako to storiti varno (glejte poglavje 3, Če prenehate jemati zdravilo [ime zdravila]).

- Poglavje 3

3. Kako jemati zdravilo [ime zdravila]

<Vedno <jemljite> <uporablajte> to zdravilo natančno tako, kot vam je naročil zdravnik <ali farmacevt>. Če ste negotovi, se posvetujte z <zdravnikom> <ali> <farmacevtom>.>

<Priporočeni odmerek je ...>

Pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem se bo zdravnik z vami pogovoril o tem, kaj lahko pričakujete od uporabe zdravila [ime zdravila], kdaj in kako dolgo ga morate jemati, kdaj se morate obrniti na svojega zdravnika in kdaj ga morate prenehati jemati (glejte tudi Če prenehate jemati zdravilo [ime zdravila]).

Glede trajanja zdravljenja je treba dodati naslednje besedilo. Če obstaja strožje besedilo, ki določa nadaljše trajanje zdravljenja, je treba to ohraniti.

Zdravilo [ime zdravila] je treba uporabljati najkrajši možni čas, ki je potreben za lajšanje simptomov. Če med jemanjem zdravila ne dosežete učinkovitega lajšanja bolečine, se posvetujte z zdravnikom.

Hiperalgezija

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Če podobno besedilo še ni uvedeno, so priporočljive naslednje posodobitve informacij o izdelku:

Kot pri drugih opioidih je treba v primeru nezadostnega obvladovanja bolečine kljub povečanju odmerka kodeina upoštevati možnost z opioidi sprožene hiperalgezije. Morda bo indicirano zmanjšanje odmerka ali pregled zdravljenja.

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če med <jemanjem> <uporabo> <ime zdravila> opazite katerega koli od naslednjih simptomov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- **Občutite bolečino ali povečano občutljivost za bolečino (hiperalgezijo), ki se ne odziva na povečanje odmerka zdravila.**

Centralna apneja v spanju

Če podobno besedilo še ni uvedeno, so priporočljive naslednje spremembe informacij o izdelku:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročijo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno apnejo v spanju (CSA) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA na način, odvisen od odmerka. Pri bolnikih s CSA je treba razmisliti o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

S spanjem povezane motnje dihanja

Zdravilo [ime zdravila] lahko povzroči s spanjem povezane motnje dihanja, kot sta apneja v spanju (premori v dihanju med spanjem) in s spanjem povezana hipoksemija (nizka raven kisika v krvi) . Simptomi lahko vključujejo premore v dihanju med spanjem, nočno prebujanje zaradi kratke sape, težave z vzdrževanjem spanca ali prekomerno zaspanost čez dan. Če vi ali kdo drug opazite te simptome, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo morda razmislil o zmanjšanju odmerka.

Medsebojno delovanje zdravil z gabapentinoidi

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.5

Interakcijo je treba dodati na naslednji način:

Če je v poglavju 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila že vključeno enako besedilo kot »Sočasna uporaba zdravila < zdravilo > z [...] lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt ...«, se lahko obstoječemu stavku doda novo predlagano besedilo (tj. » gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin)«). Če to besedilo še ni vključeno v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila, se lahko novi predlagani stavek doda neposredno za katerim koli obstoječim besedilom o interakciji z drugimi zdravili, ki delujejo centralno, in bi lahko okrepila učinke na osrednje živčevje.

Sklicevanje na poglavje 4.4 je treba vključiti le, če je interakcija, ki povzroči aditiven učinek na osrednje živčevje in depresijo dihanja, opisana tudi v poglavju 4.4. Za poglavje 4.4 ni predlagano nobeno novo besedilo.

Sočasna uporaba zdravila <ime zdravila> z gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2

Dodati na obstoječi seznam alinej v razdelku »Druga zdravila in <ime zdravila>« (npr. s podnaslovom »Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda jemali katero koli drugo zdravilo« (ali podobno) ali »Tveganje za neželene učinke se poveča, če jemljete« (ali podobno).)

Druga zdravila in [ime zdravila]

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda jemali katero koli drugo zdravilo.

- Gabapentin ali pregabalin za zdravljenje epilepsije ali bolečine zaradi okvare živcev (nevropatske bolečine)

Disfunkcija Oddijevega sfinkterja in motnje jeter, žolčnika in žolčevodov

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Obstoječe besedilo zadevnega opozorila je treba nadomestiti z naslednjim besedilom, ki je poudarjeno s krepko pisavo in podčrtano, kjer je ustrezno.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Kodein lahko povzroči disfunkcijo in spazem Oddijevega sfinkterja, kar poveča tveganje za simptome žolčevodov in pankreatitis. Zato je treba zdravilo <ime zdravila> uporabljati previdno pri bolnikih s pankreatitisom in boleznimi žolčevodov.

- Poglavlje 4.8

Če sta neželena učinka »pankreatitis« in »disfunkcija Oddijevega sfinkterja« že vključena v poglavje 4.8 z drugo pogostnostjo, je treba ohraniti obstoječo pogostnost.

Naslednji neželeni učinek je treba dodati pod organski sistem »Bolezni prebavil« s pogostnostjo »neznana«:

pankreatitis

ali kadar je pankreatitis že naveden v povezavi z bolniki z anamnezo holecistektomije :

pankreatitis, vključno z akutnim pankreatitisom pri bolnikih z anamnezo holecistektomije

Naslednji neželeni učinek je treba dodati pod organski sistem Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov s pogostnostjo »neznana«:

disfunkcija Oddijevega sfinkterja

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2

Obstoječe besedilo zadevnega opozorila je treba nadomestiti z naslednjim besedilom, ki je poudarjeno s krepko pisavo in podčrtano, kjer je ustrezno.

Opozorila in previdnostni ukrepi

[...]

Če se pojavi huda bolečina v zgornjem delu trebuha, ki se lahko širi v hrbet, slabost, bruhanje ali vročina, se posvetujte z zdravnikom, saj so to lahko simptomi, povezani z vnetjem trebušne slinavke (pankreatitis) in žolčevodov.

- Poglavlje 4.

Drugi možni neželeni učinki:

Neznana pogostnost (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Simptomi, povezani z vnetjem trebušne slinavke (pankreatitis) in žolčevodov (težava, ki prizadene zaklopko v črevesju, znano kot disfunkcija Oddijevega sfinkterja), npr. huda bolečina v zgornjem delu trebuha, ki se lahko širi v hrbet, slabost, bruhanje ali vročina.

Nenamerna izpostavljenost in shranjevanje na varnem mestu

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 5.

Kje naj hranite <ime izdelka>

[...]

Dodati je treba naslednje informacije. Če obstaja obstoječe besedilo v zvezi s priporočili za shranjevanje (npr. glede temperature ali zaklenjenega prostora), dodajte novo besedilo neposredno nad ali neposredno pod obstoječe informacije, kot je ustrezno.

Zdravilo shranjujte na varnem in zaščitenem mestu, kjer do njega nimajo dostopa druge osebe. Zdravilo lahko povzroči resno škodo in je smrtno nevarno osebam, katerim ni namenjeno.

Priloga III

<Pogoji dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom>

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Sestanek CMDh marca 2026
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	10. maj 2026
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	9. julij 2026