

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za kofein/kodein/paracetamol/propifenazon, acetilsalicilno kislino/kofein/kodein/paracetamol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke iz literature in spontanih poročil o **tveganju za motnjo zaradi uporabe opioidov** ter ob upoštevanju obstoječih opozoril v drugih informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo opioide, je treba posodobiti poglavja 4.2, 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, da se poudari tveganje za odvisnost od zdravila/zlorabo zdravila z vključitvijo opozorila o negativnih posledicah motnje uporabe opioidov in dejavnikov tveganja, na katere je opozorjeno že v besedilih za druge opioide, ter da se omeji trajanje zdravljenja.

Glede na razpoložljive podatke iz literature o **centralni apneji v spanju** in morebitnem učinku razreda opioidov je treba v poglavju 4.4 spremeniti opozorilo z opisom tveganja za centralno apnejo v spanju pri uporabi kodeina.

Na podlagi razpoložljivih podatkov iz literature o **hiperalgeziji** je potrebna posodobitev poglavja 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila z vključitvijo opozorila o tveganju za hiperalgezijo pri uporabi kodeina.

Glede na razpoložljive podatke iz literature o medsebojnem delovanju opioidov in gabapentinoidov (gabapentina in pregabalina) in ob upoštevanju obstoječih opozoril v informacijah o zdravilu za druga zdravila, ki vsebujejo opioide, je treba posodobiti poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila, tako da bo odražalo **medsebojno delovanje z gabapentinoidi**.

Glede na razpoložljiva poročila o primerih iz obdobja trženja in podatke iz literature za kodein velja vzročna povezava med kombinacijami s fiksnimi odmerki in **pankreatitisom/disfunkcijo Oddijevega sfinktra** vsaj za razumno možnost, zato je treba poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila ustrezno posodobiti skupaj z opozorilom v poglavju 4.4.

Glede na razpoložljiva poročila o primerih iz obdobja trženja in podatke iz literature za acetilsalicilno kislino velja vzročna povezava med kombinacijami s fiksnimi odmerki, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino, in **Kounisovim sindromom** vsaj za razumno možnost, zato je treba poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila ustrezno posodobiti skupaj z opozorilom v poglavju 4.4.

Glede na razpoložljiva poročila o primerih iz obdobja trženja o tveganjih za **nenamerno izpostavljenost (zastrupitev pri otrocih)** je treba navodilo za uporabo ustrezno spremeniti tako, da se poudari potreba po shranjevanju zdravila na varnem in zaščitenem mestu.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kofein/kodein/paracetamol/propifenazon, acetilsalicilno kislino/kofein/kodein/paracetamol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kofein/kodein/paracetamol/propifenazon, acetilsalicilno kislino/kofein/kodein/paracetamol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

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~~)

Motnje zaradi uporabe opioidov

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.2

Način uporabe

...

Cilji zdravljenja in prenehanje

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno trajanjem in cilji zdravljenja, ter načrtu za prenehanje zdravljenja, v skladu s smernicami za obvladovanje bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljnjem zdravljenju, razmislita o prenehanju zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Če bolnik zdravljenja s kodeinom ne potrebuje več, je priporočljivo odmerek zmanjšati postopoma, da ne pride do odtegnitvenih simptomov. Če ni ustreznega nadzora nad bolečino, je treba razmisliti o možnosti hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja

V primeru obstoječega besedila, ki določa najdaljše trajanje uporabe, je treba dodati naslednje besedilo, ki ne nadomesti obstoječega.

Zdravilo [ime zdravila] se ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno.

- Poglavje 4.4

Obstoječe opozorilo je treba spremeniti na naslednji način (obstoječe besedilo zadevnega opozorila je treba nadomestiti z naslednjim odstavkom, kot je ustrezno):

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Po ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je zdravilo [ime zdravila], se lahko pojavijo toleranca, telesna in psihološka odvisnost ter motnja uporabe opioidov. Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko privede do motnje uporabe opioidov. Z večjim odmerkom in daljšim trajanjem zdravljenja z opiodi se lahko tveganje za pojav motnje uporabe opioidov poveča. Zaradi zlorabe ali namerne napačne uporabe zdravila [ime zdravila] lahko pride do prevelikega odmerjanja in/ali smrti. Tveganje za razvoj motnje uporabe opioidov je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali sorojenci) motenj uporabe substanc (vključno z motnjami uporabe alkohola) in pri trenutnih uporabnikih tobaka ali bolnikih z osebno anamnezo drugih duševnih motenj (npr. velike depresije, anksioznosti in osebnostnih motenj).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prenehanja zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Pred in med zdravljenjem je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki motnje uporabe opioidov. Če se pojavijo ti znaki, je treba bolnikom svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov vedenja, povezanega z iskanjem drog (npr. prezgodnje želje po ponovnem odmerku). To vključuje preverjanje sočasnega jemanja opioidov

in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi motnje uporabe opioidov je treba razmisliti o posvetu s specialistom za zasvojenost.

- Poglavje 4.8

Pod preglednico ali opis, v katerem so povzeti neželeni učinki, je treba dodati naslednji odstavek:

Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči odvisnost od zdravila, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove dejavnike tveganja, odmerjanje in trajanje zdravljenja z opioidi (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

Obstoječe besedilo zadevnega opozorila je treba nadomestiti z naslednjim besedilom, ki je ustrezno označeno krepko in podčrtano.

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Toleranca, odvisnost in zasvojenost

<u>To zdravilo vsebuje kodein, ki je opioidno zdravilo. Povzroči lahko odvisnost in/ali zasvojenost.</u>

Ponavljajoča se uporaba opioidov lahko povzroči, da je zdravilo manj učinkovito (nanj se navadite, kar se imenuje toleranca). Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči tudi odvisnost, zlorabo in zasvojenost, ki lahko povzročijo smrtno nevarno preveliko odmerjanje. Tveganje za te neželene učinke se lahko poveča z večjim odmerkom in daljšim trajanjem uporabe.

Odvisnost ali zasvojenost vam dajeta občutek, da ne morete več nadzorovati količine zdravila, ki ga potrebujete, ali kako pogosto ga morate vzeti.

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

- ste vi ali kdo v vaši družini kadar koli zlorabljal alkohol, zdravila na recept ali prepovedane droge oziroma ste bili od njih odvisni („zasvojenost“);

- ste kadilec;

- če ste kdaj koli imeli motnje razpoloženja (depresijo, tesnobo ali osebno motnjo) ali ste se pri psihiatru zdravili zaradi drugih duševnih bolezni.

Če med jemanjem zdravila [ime zdravila] opazite katerega koli od naslednjih znakov, bi to lahko bil znak, da ste postali odvisni od zdravila ali zasvojeni z njim:

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

- jemati morate večji odmerek od priporočenega;

- morda se vam zdi, da morate še naprej jemati zdravilo, tudi če vam ne pomaga lajšati <bolečine> <ali> <zvišane telesne temperature>;

- zdravilo uporabljate iz razlogov, ki se razlikujejo od tistih, zaradi katerega vam je bilo predpisano, na primer „za umiritev“ ali „kot pomoč pri spanju“;

- **večkrat ste neuspešno poskusili prenehati ali nadzorovati uporabo tega zdravila;**
- **ko prenehate jemati zdravilo, se ne počutite dobro, ko zdravilo ponovno vzamete, se počutite bolje („odtegnitveni učinki“).**

Če opazite katerega koli od teh znakov, se posvetujte z zdravnikom o najboljši poti zdravljenja za vas, vključno s tem, kdaj in kako je varno prenehati zdravljenje (glejte poglavje 3, Če ste prenehali jemati zdravilo [ime zdravila]).

- Poglavje 3

3. Kako jemati zdravilo [ime zdravila]

<Pri <jemanju> <uporabi> tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika <ali farmacevta>. 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 je treba posvetovati z zdravnikom in kdaj morate z zdravljenjem prenehati (glejte tudi poglavje „Če ste prenehali jemati zdravilo [ime zdravila])“.

V primeru obstoječega besedila, ki določa najdaljše trajanje uporabe, je treba dodati naslednje besedilo, ki ne nadomesti obstoječega.

Zdravilo [ime zdravila] je treba uporabljati najkrajši možni čas, ki je potreben za lajšanje simptomov.

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

Centralna apneja v spanju

Če podobno besedilo še ni uvedeno, se priporočajo naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kodein (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Motnje dihanja med spanjem

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja med spanjem, vključno s centralno apnejo v spanju in hipoksemijo, povezano s spanjem. Uporaba opioidov povečuje tveganje za centralno apnejo v spanju v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo centralno apnejo v spanju, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Motnje dihanja med spanjem

Zdravilo [ime zdravila] lahko povzroči motnje dihanja med spanjem, kot sta apneja v spanju (prekinitve dihanja med spanjem) in hipoksemija, povezana s spanjem (nizka raven kisika v krvi). Simptomi lahko vključujejo prekinitve dihanja med spanjem, nočno prebujanje zaradi kratke sape, težave z vzdrževanjem spanja ali prekomerno zaspanost čez dan. Če vi ali druga oseba opazite te simptome, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik lahko razmisli o zmanjšanju odmerka.

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

Hiperalgezija

Če podobno besedilo še ni uvedeno, se priporočajo naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kodein (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Tako kot pri drugih opioidih je treba v primeru nezadostnega nadzora bolečine kljub povečanemu odmerku kodeina razmisliti o možnosti hiperalgezije, ki jo povzročijo opioidi. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka ali pregled zdravljenja.

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom <ali> <farmacevtom> <ali medicinsko sestro>, če se pri <jemanju> <uporabi> zdravila [ime zdravila] pojavi kateri koli od naslednjih simptomov.

Občutite bolečino ali povečano občutljivost na bolečino (hiperalgezija), ki se ne odziva na večji odmerki zdravila.

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

Medsebojno delovanje z gabapentinoidi

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.5

Treba je dodati naslednje medsebojno delovanje: Če je enako besedilo že vključeno v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila kot „Sočasna uporaba zdravila < ime zdravila> in [...] lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt.“, se lahko obstoječemu stavku doda novo predlagano besedilo (tj. „gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin)“). Če enako besedilo kot v prejšnjem stavku še ni vključeno v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila, se lahko novi predlagani stavek doda neposredno za katerim koli obstoječim besedilom o medsebojnem delovanju z drugimi centralno delujočimi zdravili, ki bi lahko povzročilo okrepitev učinkov na osrednji živčni sistem (npr. neposredno za „Pri sočasni

uporabi zdravila <ime zdravila> in drugih centralno delujočih zdravil, vključno z alkoholom, je treba upoštevati okrepitev učinkov na osrednji živčni sistem(glejte poglavje 4.8).").

Sočasna uporaba zdravila <ime zdravila> in drugih depresorjev centralnega živčnega sistema [...] ter gabapentinoidov (gabapentina in pregabalina) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

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

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

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

gabapentin ali pregabalin za zdravljenje epilepsije in bolečine zaradi nevroloških težav (nevropatska bolečina)

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

pankreatitis in disfunkcija Oddijevega sfinktra

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Obstoječe besedilo zadevnega opozorila je treba nadomestiti z naslednjim besedilom, ki je ustrezno označeno krepko in podčrtano.

- Poglavje 4.4

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Kodein lahko povzroči disfunkcijo in krč Oddijevega sfinktra ter tako poveča tveganje za simptome biliarnega trakta in pankreatitis. Zato je treba zdravila, ki vsebujejo kodein, pri bolnikih s pankreatitisom in boleznimi biliarnega trakta uporabljati previdno.

- Poglavje 4.8

Če sta neželena učinka „pankreatitis“ in „disfunkcija Oddijevega sfinktra“ že vključena v poglavje 4.8 z drugo pogostnostjo, je treba obstoječo pogostnost ohraniti.

Pod organski sistem „Bolezni prebavil“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

pankreatitis

Ali pri kombinacijah fiksnih odmerkov, pri katerih je pankreatitis že naveden:

„pankreatitis, **vključno z akutnim pankreatitisom** pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena holecistektomija“

Pod organski sistem „Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

disfunkcija Oddijevega sfinktra

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2

Obstoječe besedilo zadevnega opozorila je treba nadomestiti z naslednjim besedilom, ki je ustrezno označeno krepko in podčrtano.

Opozorila in previdnostni ukrepi

[...]

Če se pri vas pojavi huda bolečina v zgornjem delu trebuha, ki seva v hrbet, siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje ali zvišana telesna temperatura, se posvetujte z zdravnikom, saj so to lahko simptomi, povezani z vnetjem trebušne slinavke (pankreatitis) in žolčnega sistema.

- Poglavlje 4

Drugi možni neželeni učinki:

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Simptomi, povezani z vnetjem trebušne slinavke (pankreatitis) in žolčnega sistema (težava, ki prizadene zaklopko v črevesju, znana kot disfunkcija Oddijevega sfinktra), npr. hude bolečine v zgornjem delu trebuha, ki lahko sevajo v hrbet, siljenje na bruhanje, bruhanje ali zvišana telesna temperatura.

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

Kounisov sindrom

Če podobno besedilo še ni uvedeno, se priporočajo naslednje spremembe informacij o zdravilu za kombinacije s fiksnimi odmerki, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki

(...)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravili, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino, so poročali o primerih Kounisovega sindroma. Kounisov sindrom je alergijska ali preobčutljivostna reakcija, ki sproži srčno-žilne simptome, tj. zožitev koronarnih arterij, kar lahko povzroči miokardni infarkt.

- Poglavlje 4.8

Organskemu sistemu „Srčne bolezni“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

Kounisov sindrom

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Pri uporabi acetilsalicilne kisline so poročali o znakih alergijske reakcije na to zdravilo, vključno s težavami z dihanjem, otekanjem obraza in vratu (angioedem), bolečinami v prsnem košu. Če opazite katerega od teh znakov, takoj prenehajte z uporabo zdravila [ime zdravila] in se takoj posvetujte z zdravnikom ali nujno medicinsko pomočjo.

- Poglavlje 4

Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Bolečina v prsnem košu, ki je lahko znak potencialno resne alergijske reakcije, imenovane Kounisov sindrom.

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

Nenamerna izpostavljenost in shranjevanje na varnem in zaščitenem mestu

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 5

Kje je treba hraniti zdravilo <ime zdravila>

[...]

Dodati je treba naslednje informacije: V primeru obstoječega besedila v zvezi s priporočili za shranjevanje (npr. v zvezi s temperaturo ali zaklenjenim prostorom), dodajte novo besedilo neposredno nad ali neposredno pod obstoječe informacije, kot je ustrezno.

To zdravilo shranjujte na varnem in zaščitenem mestu, do katerega drugi nimajo dostopa. Zdravilo lahko povzroči resno škodo in je smrtno nevarno za ljudi, ki jim ni namenjeno.

Priloga III
Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2026
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	15. marca 2026
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	14. maja 2026