

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo 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 kodein/ibuprofen so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

- Glede na razpoložljiva poročila o primerih po začetku trženja zdravila in podatke iz literature o **tveganju za odvisnost od zdravila/zlorabo zdravila** ter upoštevajoč obstoječa opozorila v drugih informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo opioide, kot je tramadol, je posodobitev poglavij 4.2, 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila utemeljena, da se poudari označevanje glede tveganja za odvisnost od zdravila/zlorabo zdravila z dodajanjem negativnih posledic motnje uporabe opioidov, in prepoznavanjem dejavnikov tveganja v skladu z besedilom, ki se že uporablja za druge opioide ter s priporočilom, da se pred začetkom uporabe kodeina določi strategija zdravljenja z namenom omejitve trajanja zdravljenja..
- Glede na razpoložljive podatke iz literature o **centralni apneji med spanjem (CSA – central sleep apnoea)** in možnem učinku skupine opioidov je treba opozorilo v poglavju 4.4 spremeniti tako, da opiše tveganje za centralno apnejo med spanjem pri kodeinu.
- Glede na razpoložljive podatke iz literature o **hiperalgeziji** je posodobitev poglavja 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila utemeljena, da se opozori na tveganje za hiperalgezijo pri kodeinu.
- Glede na razpoložljiva poročila o primerih po začetku trženja zdravila in podatke iz literature za ibuprofen je vzročna povezava med uporabo kodeina/ibuprofena in **Kounisovim sindromom** vsaj razumno možna, poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila pa je treba ustrezno posodobiti skupaj z opozorilom v poglavju 4.4.
- Glede na razpoložljiva poročila o primerih po začetku trženja zdravila o tveganjih za **zastrupitve pri otrocih** je treba navodilo za uporabo ustrezno spremeniti, da se poudari potreba po shranjevanju zdravil s fiksno kombinacijo odmerkov na varnem in zaščitenem mestu.
- Glede na razpoložljive podatke iz literature o medsebojnem delovanju opioidov in gabapentinoidov (gabapentin in pregabalin) ter ob upoštevanju obstoječih opozoril v drugih informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo opioide, je posodobitev poglavja 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila utemeljena, da odraža **medsebojno delovanje z gabapentinoidi**.
- Glede na razpoložljive podatke o **pankreatitisu/disfunkciji Oddijevega sfinktra** iz literature in spontanah poročil, vključno z nekaterimi primeri tesne časovne povezave ter glede na verjeten mehanizem delovanja je vzročna povezanost med uporabo kodeina in pankreatitisom/disfunkcijo Oddijevega sfinktra vsaj razumno možna in je treba informacije o zdravilih ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se skupina CMDh strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kodein/ibuprofen skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kodein/ibuprofen, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo 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 uporabe opioidov

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.2

Naslednja omemba <v primeru predpisovanja zdravila na recept> se uporablja, kadar je fiksna kombinacija odmerkov na voljo brez recepta.

Način uporabe

...

Cilji zdravljenja in prekinitev

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem in cilji zdravljenja, ter v skladu s smernicami za obvladovanje bolečine narediti načrt za zaključek zdravljenja. Med zdravljenjem <v primeru predpisovanja zdravila na recept> morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljevanju zdravljenju, razmisli o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Pri bolniku, ki ne potrebuje več zdravljenja s kodeinom, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. Če ni ustreznega nadzora nad bolečino, je treba upoštevati možnost hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja

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

- Poglavje 4.4

Obstoječe opozorilo je treba spremeniti na naslednji način (upoštevati je treba obstoječe besedilo za zadevno opozorilo):

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Po ponavljajočem se dajanju opioidov, kot je zdravilo [ime zdravila], se lahko pojavijo toleranca, fizična in psihološka odvisnost ter motnja uporabe opioidov. Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči motnjo uporabe opioidov. Večji odmerki daljše trajanje zdravljenja z opioidi lahko poveča tveganje za pojav motnje uporabe opioidov. Zaradi zlorabe ali namerne napačne uporabe zdravila [ime zdravila] lahko pride do prevelikega odmerjanja in/ali smrti.

V povezavi z zlorabo in odvisnostjo pri kombinacijah kodeina/ibuprofena so poročali o resnih kliničnih izidih, vključno s smrtnimi primeri, zlasti kadar se zdravilo jemlje dalj časa v odmerkih, večjih od priporočenih. Poročila so vključevala primere perforacij prebavil, krvavitev v prebavilih, hude anemije, ledvične odpovedi, ledvične tubulne acidoze in hude hipokaliemije, povezane s sestavino ibuprofen.

Tveganje za pojav motnje uporabe opioidov, je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali sorojenci) motenj uporabe snovi (vključno z motnjo uporabe alkohola), pri

trenutnih uporabnikov tobaka ali pri 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 za prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred in med zdravljenjem je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki motnje uporabe opioidov, ter resnimi izidi. Če se pojavijo ti znaki, je treba bolnikom svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom. Po prenehanju jemanja zdravila se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, kot sta nemir in razdražljivost.

Bolnike je treba spremljati glede znakov vedenja, povezanega z iskanje, drog (npr. prežgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravil). 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 posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

- Poglavje 4.8

Pod preglednico ali opis neželenih učinkov je treba dodati naslednji odstavek:

Odvisnost od zdravila

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

Navodilo za uporabo

Obstoječe besedilo za zadevno opozorilo mora biti vidno prikazano v okvirju, upoštevati je treba obstoječe besedilo, kot sledi.

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Toleranca, odvisnost in zasvojenost

To zdravilo vsebuje kodein, ki je opioidno zdravilo. Ponavljajoča se uporaba opioidov lahko povzroči, da zdravilo postane manj učinkovito (nanj se navadite, kar se imenuje toleranca). Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči tudi odvisnost, zlorabo in zasvojenost, kar lahko privede do življenje ogrožujočega prevelikega odmerka. Če jemljete zdravilo <ime zdravila> dlje časa kot je priporočeno, ali v odmerkih, večjih od priporočenih, **se tveganje za te neželene učinke poveča**, poleg tega pa ste izpostavljeni **tudi** tveganju za resne poškodbe želodca/črevesja in ledvic ter zelo nizke ravni kalija v krvi, **ki** lahko povzročijo smrt (glejte poglavje 4).

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

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 kdaj zlorabljali alkohol, zdravila na recept ali prepovedane droge oziroma ste bili od njih odvisni („zasvojenost“);

- če ste kadilec;

- če ste kdaj imeli motnje razpoloženja (depresija, tesnoba ali osebna motnja) ali ste se zdravili pri psihiatru zaradi drugih duševnih bolezni.

Če med jemanjem zdravila [ime zdravila] opazite katerega koli od naslednjih znakov, je to lahko 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 bo zdelo, da morate še naprej jemati zdravilo, tudi če vam ne pomaga pri lajšanju bolečine;

– zdravilo uporabljate iz drugih razlogov, kot je predpisano, na primer „za pomiritev“ ali „za boljši spanec“;

– večkrat ste neuspešno poskusili prekiniti ali nadzorovati uporabo tega zdravila;

– ko prenehate jemati zdravilo, se počutite slabo, po ponovnem jemanju zdravila pa se počutite bolje („odtegnitveni učinki“).

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

- Poglavje 3

3. Kako jemati zdravilo [ime zdravila]

Naslednja omemba <Če vam je zdravnik predpisal zdravilo [ime zdravila],> se uporablja, kadar je fiksna kombinacija odmerkov na voljo brez recepta.

<Pri <jemanju> <uporabi> tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika <ali farmacevta>. Če ste negotovi, se posvetujte <z><s> <zdravnikom> <ali> <farmacevtom>.>

<Priporočeni odmerek je ...>

<Če vam je zdravnik predpisal zdravilo [ime zdravila],>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 obrnite na zdravnika in kdaj morate z zdravljenjem prenehati (glejte tudi poglavje Če ste prenehali jemati zdravilo [ime zdravila]).

Centralna apneja med spanjem

Če podobno besedilo ni že vključeno, so priporočene naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kodein/ibuprofen (novo besedilo je **podčrtano in krepko**, izbrisano besedilo prečrtano).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Motnje dihanja v spanju

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

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Motnje dihanja v spanju

Zdravilo [ime zdravila] lahko povzroči motnje dihanja v spanju, na primer apnejo med spanjem (prekinitve dihanja med spanjem) in hipoksemijo (nizko raven kisika v krvi) v spanju. Simptomi lahko vključujejo prekinitve dihanja med spanjem, nočno prebujanje zaradi kratke sape, prekinjen spanec ali pretirano zaspanost čez dan. Če vi ali druga oseba opazite te simptome, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik se bo morda odločil za zmanjšanje odmerka.

Hiperalgezija

Če podobno besedilo ni že vključeno, so priporočene naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kodein/ibuprofen (novo besedilo je **podčrtano in krepko**, izbrisano besedilo prečrtano).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Tako kot pri drugih opioidih, je treba v primeru nezadostnega obvladovanja bolečine po povečanju odmerka kodeina je treba razmisliti o možnosti z opioidi povzročene hiperalgezije. Morda je indicirano zmanjšanje odmerka ali pregled zdravljenja.

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če se med <jemanjem> <uporabo> zdravila [ime zdravila] pojavi kateri koli od naslednjih simptomov, se posvetujte z zdravnikom <ali> <farmacevtom> <ali medicinsko sestro>

- **Če občutite bolečino ali povečano občutljivost na bolečino (hiperalgezija), ki se ne odziva na večji odmerek zdravila.**

Kounisov sindrom

Če podobno besedilo ni že vključeno, so priporočene naslednje spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kodein/ibuprofen (novo besedilo je **podčrtano in krepko**, izbrisano besedilo prečrtano).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki

(...)

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, kot je zdravilo [ime zdravila], so poročali o primerih Kounisovega sindroma. Kounisov sindrom je opredeljen kot kardiovaskularni simptomi, ki se pojavijo sekundarno po alergijski ali preobčutljivostni reakciji, povezani z zožitvijo koronarnih arterij, kar lahko privede do miokardnega infarkta.

- Poglavje 4.8

K organskemu sistemu Srčne bolezni je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo „**neznana pogostnost**“:

Kounisov sindrom

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

Pri ibuprofenu so poročali o znakih alergijske reakcije na to zdravilo, vključno s težavami z dihanjem, otekanjem obraza in vratu (angioedem) ter bolečinami v prsnem košu. Če opazite katerega od teh znakov, takoj prenehajte uporabljati zdravilo [ime zdravila] in se nemudoma obrnite na zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč.

- Poglavje 4

Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

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

Nenamerna izpostavljenost ter shranjevanje na varnem in zaščitenem mestu

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 5.

Shranjevanje zdravila <ime zdravila>

[...]

Dodati je treba naslednje informacije. V primeru obstoječega besedila glede priporočil za shranjevanje (npr. glede temperature ali zaklenjenega prostora) dodajte novo besedilo neposredno nad ali neposredno pod obstoječe informacije, kot je primerno.

Zdravilo shranjujte na varnem mestu, kjer do njega ne morejo dostopati drugi ljudje. Zdravilo lahko resno škoduje in je lahko življenje ogrožujoče za ljudi, če jim ni bilo namenjeno.

Medsebojno delovanje z gabapentinoidi

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.5

Dodati je treba medsebojno delovanje, kot sledi. Če je enako besedilo že vključeno v poglavju 4.5 SmPC: „Sočasna uporaba zdravila < zdravilo > z [...] lahko povzroči respiratorno depresijo, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo in smrt.“, lahko novo predlagano besedilo (tj. „gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin)“) dodate k obstoječemu stavku. Če identično besedilo kot v prejšnjem stavku še ni vključeno v poglavje 4.5 SmPC, lahko novi predlagani stavek dodate neposredno za obstoječim besedilom glede interakcije z drugimi centralno delujočimi zdravili, ki lahko povzročijo okrepitev učinkov na CŽS (npr. neposredno za „Pri sočasni uporabi zdravila < zdravilo > in drugih centralno delujočih zdravil, vključno z alkoholom, je treba upoštevati okrepitev učinkov na CŽS (glejte poglavje 4.8).“).

Sočasna uporaba zdravila <zdravilo> z drugimi depresivi centralnega živčnega sistema [...] in gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin) lahko povzroči respiratorno depresijo, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo in smrt (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2

Treba je dopolniti 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 ali bolečine zaradi bolečine živcev (nevropatska bolečina)

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, pankreatitis ter disfunkcija Oddijevega sfinktra

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Obstoječe besedilo zadevnega opozorila je treba zamenjati z naslednjim besedilom, označenim krepko in podčrtanim, kot je primerno.

- Poglavje 4.4

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Kodein lahko povzroči disfunkcijo in spazem Oddijevega sfinktra in s tem poveča tveganje za simptome biliarnega trakta in pankreatitis. Zato je treba kodein/ibuprofen uporabljati previdno pri bolnikih s pankreatitisom in boleznimi biliarnega trakta.

- Poglavje 4.8

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

K organskemu sistemu Bolezni prebavil je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo „neznana pogostnost“:

pankreatitis

K organskemu sistemu Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov je treba dodati naslednji neželeni učinek s pogostnostjo „neznana pogostnost“:

disfunkcija Oddijevega sfinktra

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Obstoječe besedilo zadevnega opozorila je treba zamenjati z naslednjim besedilom, označenim krepko in podčrtanim, kot je primerno.

Opozorila in previdnostni ukrepi

[...]

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

- Poglavje 4.

Drugi možni neželeni učinki:

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julija 2024
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	8. 9. 2024
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	7. 11. 2024