

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/paracetamol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

- a) Glede na razpoložljive podatke iz literature in spontana poročila o **medsebojnem delovanju opioidov in gabapentinoidov** (gabapentina in pregabalina) ter ob upoštevanju obstoječih opozoril v drugih informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo opioide, je potrebna posodobitev poglavja 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila z vključitvijo medsebojnega delovanja z gabapentinoidi.
- b) Glede na razpoložljive podatke o **disfunkciji Oddijevega sfinktra** iz literature in spontanah poročilih ter glede na verjetni mehanizem delovanja je bilo ocenjeno, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med kodeinom/paracetamolom in disfunkcijo Oddijevega sfinktra. Zato je treba ustrezno spremeniti informacije o zdravilu ter posodobiti poglavji 4.4 in 4.8.
- c) Glede na razpoložljive podatke o **hiperalgeziji** iz literature in ob upoštevanju obstoječih opozoril v drugih informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo opioide, kot so kodein, morfin in kodein/ibuprofen, je potrebna posodobitev poglavja 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila, da bi opozorili na tveganje za hiperalgezijo pri uporabi kodeina.
- d) Glede na razpoložljive podatke o **centralni apneji med spanjem (CSA – central sleep apnoea)** iz literature in morebitni učinek razreda pri uporabi opioidov je treba spremeniti opozorilo v poglavju 4.4, tako da se doda opis tveganja za centralno apnejo med spanjem pri uporabi kodeina.
- e) Glede na razpoložljive podatke o **tveganju za motnjo uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder)** iz literature in ob upoštevanju obstoječih opozoril v drugih informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo opioide, kot so kodein, tramadol in kodein/ibuprofen, je treba posodobiti poglavja 4.2, 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, tako da se za okrepitev informacij o tveganju za odvisnost od zdravila/zlorabo zdravila dodajo negativne posledice motnje uporabe opioidov in ugotovljeni dejavniki tveganja v skladu z že obstoječim besedilom pri drugih opioidih ter priporočilo, da se pred uvedbo kodeina pripravi strategija zdravljenja za omejitev trajanja zdravljenja.
- f) Glede na razpoložljive podatke iz literature in spontana poročila o tveganju za **nenamerno izpostavljenost (zastrupitev pri pediatrični populaciji)** je treba ustrezno spremeniti navodilo za uporabo, tako da se poudari potreba po shranjevanju zdravila na varnem mestu.

Odbor PRAC je zaključil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kodein/paracetamol.

Ustrezno je treba posodobiti tudi navodilo za uporabo.

Poglavje 2 navodila za uporabo je treba posodobiti tako, da se doda **opozorilo v črnem okvirju** o naravi zdravila, ki vsebuje opioide, ter tveganju za odvisnost in zasvojenost v skladu z opozorilom, usklajenim med nedavnim postopkom PSUSA za kodein kot samostojno učinkovino (PSUSA/00000843/202501).

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/paracetamol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kodein/paracetamol, 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)>

a. Medsebojno delovanje z gabapentinoidi

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.5

Treba je dodati naslednje medsebojno delovanje:

Če poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila že vključuje enako besedilo, tj. »Sočasna uporaba zdravila <zdravilo> z [...] lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo in smrt.«, se lahko novo predlagano besedilo (tj. »gabapentinoidi (gabapentinom in pregabalinom)«) doda k obstoječi povedi. Če to besedilo še ni vključeno v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila, se lahko nova predlagana poved doda tik pod morebitno obstoječe besedilo o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili s centralnim delovanjem, ki lahko privede do okrepitve učinkov na osrednje živčevje.

Sklic na poglavje 4.4 je treba vključiti samo, če je medsebojno delovanje, ki povzroča aditivni učinek na osrednje živčevje in depresijo dihanja, opisano tudi v poglavju 4.4. Za poglavje 4.4 ni predlagano novo besedilo.

Sočasna uporaba zdravila <zdravilo> z gabapentinoidi (gabapentinom in pregabalinom) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo in smrt (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Besedilo je treba dodati k obstoječemu seznamu z alinejami 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 podobnim) ali »Tveganje za neželene učinke se poveča, če jemljete« (ali podobnim)).

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 težav z živci (nevropatska bolečina)**

b. Disfunkcija Oddijevega sfinktra ter bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Treba je dodati naslednje opozorilo:

Obstoječe besedilo o zadevnem opozorilu je treba nadomestiti z naslednjim besedilom, ki mora biti označeno krepko in podčrtano, kot je primerno.

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/paracetamol uporabljati previdno pri bolnikih s pankreatitisom in boleznimi biliarnega trakta.

- Poglavje 4.8

Pri organskem sistemu »Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov« je treba pri pogostnosti »neznana« dodati naslednji neželeni učinek:

Če je neželeni učinek zdravila »disfunkcija Oddijevega sfinktra« že vključen v poglavje 4.8 z drugo pogostnostjo, je treba obstoječo pogostnost ohraniti.

disfunkcija Oddijevega sfinktra

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Obstoječe besedilo o zadevnem opozorilu je treba nadomestiti z naslednjim besedilom, ki mora biti označeno krepko in podčrtano, 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

težave s krožno mišico v črevesju (disfunkcija Oddijevega sfinktra)

c. Hiperalgezija

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Če primerljivo besedilo še ni bilo vključeno, se priporočajo naslednje posodobitve informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo kombinacijo kodeina in paracetamola:

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

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če se vam med <jemanjem> <uporabo> zdravila <ime zdravila> pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

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

d. Motnje dihanja, povezane s spanjem, vključno s centralno apnejo med spanjem

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Treba je dodati naslednje opozorilo:

Spodnje besedilo je treba vstaviti posebej, ne glede na že obstoječe informacije o depresiji dihanja, navedene v odstavku »Tveganja, povezana s sočasno uporabo sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini in sorodna zdravila«.

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

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Motnje dihanja v spanju

Zdravilo [ime zdravila] lahko povzroči motnje dihanja v spanju, na primer apnejo med spanjem (prekinitev dihanja med spanjem) in hipoksemijo (nizko raven kisika v krvi) v spanju. Simptomi lahko vključujejo prekinitev 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.

e. Motnja uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.2

Način uporabe

...

Cilji zdravljenja in prekinitev zdravljenja

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 morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljevanju zdravljenju, razmislita 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

Če že obstaja besedilo, ki opredeljuje najdaljši čas uporabe, tega besedila ni treba nadomestiti, ampak je k njemu treba dodati naslednjo poved:

Zdravljenje mora trajati čim krajši čas, če se ne doseže učinkovito zmanjšanje bolečine, pa je treba bolnikom /skrbnikom naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom.

- Poglavje 4.4

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

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Po ponavljajočem se dajanju opioidov, kot je zdravilo [ime zdravila], se lahko pojavijo tolerance, fizična in psihološka odvisnost ter motnja uporabe opioidov. Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči motnjo uporabe opioidov. Večji odmerek in daljše trajanje zdravljenja z opiodi lahko povečata tveganje za pojav motnje uporabe opioidov. Zaradi zlorabe ali namerne napačne uporabe zdravila [ime zdravila] lahko pride do prevelikega odmerjanja in/ali smrti. 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 uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih duševnih motenj (npr. hude 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. Če se pojavijo ti znaki, je treba bolnikom svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike je treba spremljati glede znakov vedenja, povezanega z iskanjem drog (npr. prezgodnje 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 s povzetkom 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 o zadevnem opozorilu je treba nadomestiti z naslednjim besedilom, ki mora biti označeno krepko in podčrtano, kot je primerno.

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Toleranca, odvisnost in zasvojenost

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

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. Tveganje za te neželene učinke se lahko poveča pri uporabi večjega odmerka in daljšem trajanju uporabe.

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 koli zlorabljal alkohol, zdravila na recept ali prepovedane droge oziroma ste bili od njih odvisni („zasvojenost“);**
- **če ste kadilec;**
- **če ste kdaj imeli motnje razpoloženja (depresijo, tesnobo ali osebno motnjo) 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 [ime zdravila]

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

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]).

Če že obstaja besedilo, ki opredeljuje najdaljši čas uporabe, tega besedila ni treba nadomestiti, ampak je k njemu treba dodati naslednjo poved:

Zdravilo [ime zdravila] je treba uporabljati najkrajši možni čas, ki je potreben za lajšanje simptomov. Če se med jemanjem zdravila ne doseže učinkovito lajšanje bolečine, se morate posvetovati z zdravnikom.

f. Nenamerna izpostavljenost ter shranjevanje na varnem in zaščitenem mestu

Navodilo za uporabo

- Poglavje 5.

Kje morate shranjevati zdravilo <ime zdravila>

[...]

Treba je dodati naslednje informacije. Če že obstaja besedilo v zvezi s priporočili za shranjevanje (npr. v zvezi s temperaturo ali zaklenjenim prostorom), novo besedilo dodajte tik nad ali tik pod obstoječe informacije, kot je primerno.

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

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh novembra 2025
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	28. december 2025
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	26. februar 2026