

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro kombinaci kodein / paracetamol byly přijaty tyto vědecké závěry:

- a) Vzhledem k dostupným údajům v literatuře a spontánním hlášením týkajícím se **interakce mezi opioidy a gabapentinoidy** (gabapentin a pregabalin) a s ohledem na stávající upozornění v informacích o přípravku u jiných přípravků obsahujících opioidy je opodstatněná aktualizace bodu 4.5 souhrnu údajů o přípravku, aby byla zahrnuta interakce s gabapentinoidy.
- b) Vzhledem k dostupným údajům o **dysfunkci Oddiho svěrače** z literatury a spontánních hlášení a s přihlédnutím k pravděpodobnému mechanismu účinku je příčinná souvislost mezi kodeinem/paracetamolem a dysfunkcí Oddiho svěrače považována za přinejmenším možnou. Proto má být informace o přípravku odpovídajícím způsobem doplněna a aktualizace bodů 4.4 a 4.8 je opodstatněná.
- c) Vzhledem k dostupným údajům v literatuře týkajícím se **hyperalgezie** a s ohledem na stávající upozornění v informacích o přípravku u jiných přípravků obsahujících opioidy, jako je kodein, morfin a kodein/ibuprofen, se aktualizace bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku pokládá za opodstatněnou, aby bylo u kodeinu upozorněno na riziko hyperalgezie.
- d) Vzhledem k dostupným údajům v literatuře týkajícím se **centrální spánkové apnoe (CSA)** a k potenciálnímu skupinovému účinku opioidů má být upozornění v bodě 4.4 doplněno, aby bylo u kodeinu uvedeno riziko centrální spánkové apnoe.
- e) Vzhledem k dostupným údajům v literatuře týkajícím se **rizika poruchy spojené s užíváním opioidů (OUD)** a s ohledem na stávající upozornění v informacích o přípravku u jiných přípravků obsahujících opioidy, jako je kodein, tramadol a kodein/ibuprofen, je opodstatněná aktualizace bodů 4.2, 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku, aby bylo v označení na obalu zdůrazněno riziko lékové závislosti / zneužívání léku tím, že budou přidány negativní důsledky poruchy spojené s užíváním opioidů a identifikované rizikové faktory v souladu se zněním již implementovaným u jiných opioidů, a bude doporučeno před zahájením podávání kodeinu stanovení léčebné strategie s cílem omezit trvání léčby.
- f) Vzhledem k dostupným údajům v literatuře a ve spontánních hlášeních týkajících se rizika **náhodné expozice (pediatrická intoxikace)** má být příbalová informace odpovídajícím způsobem doplněna, aby byla zdůrazněna nutnost uchovávání přípravku na bezpečném a zajištěném místě.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících kombinaci kodein / paracetamol má být odpovídajícím způsobem upravena.

Příbalová informace je odpovídajícím způsobem aktualizována.

Aktualizujte příbalovou informaci, bod 2, přidáním **černého rámečku s upozorněním** na povahu přípravku obsahujícího opioid a riziko vzniku závislosti, ve shodě s upozorněním nedávno přijatým v proceduře PSUSA pro monokomponentní kodein (PSUSA/00000843/202501).

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kombinace kodein / paracetamol skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících kombinaci kodein / paracetamol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

<Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)>

a. Léková interakce s gabapentinoidy

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Interakce má být přidána tímto způsobem:

Pokud je v bodě 4.5 souhrnu údajů o přípravku již obsažen text „Současné užívání <název přípravku> s [...] může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.“, může být nově navržený text (tj. „gabapentinoidy (gabapentinem a pregabalinem)“) doplněn do stávající věty. Pokud tento text dosud není v bodě 4.5 souhrnu údajů o přípravku uveden, může být přidána nově navržená věta přímo za jakýkoli stávající text týkající se interakce s jinými centrálně působícími léky, které by mohly mít za následek potenciaci účinků na CNS.

Odkaz na bod 4.4 má být vložen, pouze pokud je interakce s následným aditivním účinkem na CNS a respirační depresi popsána také v bodě 4.4. Pro bod 4.4 není navrženo nové znění.

Současné užívání <název přípravku> s gabapentinoidy (gabapentinem a pregabalinem) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí (viz bod 4.4).

Příbalová informace

- Bod 2

Má být přidán do stávajícího seznamu s odrážkami v bodě „Další léčivé přípravky a <název přípravku>“ (např. s podnadpisem „Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.“ (nebo s obdobným podnadpisem) nebo „Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, pokud užíváte“ (nebo s obdobným podnadpisem).)

Další léčivé přípravky a [název přípravku]

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat

- **Gabapentin nebo pregabalin, užívané k léčbě epilepsie nebo bolesti způsobené problémy s nervy (neuropatická bolest)**

b. Dysfunkce Oddiho svěrače a poruchy jater a žlučových cest

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění má být přidáno tímto způsobem:

Stávající text s příslušným upozorněním má být odpovídajícím způsobem nahrazen níže uvedeným textem zvýrazněným tučně a podtržením.

Poruchy jater a žlučových cest

Kodein může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače a tím zvýšit riziko vzniku příznaků onemocnění žlučových cest a pankreatitidy. Proto musí být kombinace kodein/paracetamol podávána s opatrností pacientům s pankreatitidou a onemocněním žlučových cest.

- Bod 4.8

Níže uvedený nežádoucí účinek má být přidán do třídy orgánových systémů Poruchy jater a žlučových cest s frekvencí „Není známo“:

Pokud je nežádoucí účinek „Dysfunkce Oddiho svěrače“ v bodě 4.8 již uveden s jinou frekvencí, má být tato již uvedená frekvence ponechána.

dysfunkce Oddiho svěrače

Příbalová informace

- Bod 2

Stávající text s příslušným upozorněním má být odpovídajícím způsobem nahrazen níže uvedeným textem zvýrazněným tučně a podtržením.

Upozornění a opatření

[...]

Pokud zaznamenáte silnou bolest v horní části břicha, která může vystřelovat do zad, pocit na zvracení, zvracení nebo horečku, kontaktujte svého lékaře, protože se může jednat o příznaky související se zánětem slinivky břišní (pankreatitidou) a žlučových cest.

- Bod 4.

Další možné nežádoucí účinky:

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

problém postihující chlopeň ve střevě (dysfunkce Oddiho svěrače)

c. Hyperalgezie

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Pokud dosud nebyl přijat srovnatelný text, doporučují se u léčivých přípravků obsahujících kombinaci kodein/paracetamol následující aktualizace informací o přípravku:

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti po zvýšení dávky kodeinu zvážit možnost hyperalgezie navozené opioidy. Může být indikováno snížení dávky nebo přehodnocení léčby.

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud se u Vás vyskytne během <užívání> <používání> <název přípravku> kterýkoli z následujících příznaků

- **Pocítujete bolest nebo zvýšenou citlivost na bolest (hyperalgezií), která nereaguje na vyšší dávku tohoto přípravku.**

d. Poruchy dýchání související se spánkem včetně centrální spánkové apnoe

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění má být přidáno tímto způsobem:

Text níže má být uveden samostatně, bez ohledu na již přítomné informace o respirační depresi zmíněné v odstavci „Rizika spojená se souběžným podáváním sedativ, jak jsou benzodiazepiny a podobné léky.“.

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se objeví CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření

Poruchy dýchání související se spánkem

Přípravek [název přípravku] může způsobit poruchy dýchání související se spánkem, jako jsou spánková apnoe (přestávky v dýchání během spánku) a hypoxemie související se spánkem (nízká hladina kyslíku v krvi). Příznaky mohou zahrnovat přestávky v dýchání během spánku, noční probouzení způsobené dušností, potíže s udržení spánku nebo nadměrnou ospalost během dne. Pokud Vy nebo jiná osoba zpozorujete tyto příznaky, informujte svého lékaře. Lékař může zvážit snížení dávky.

e. Porucha spojená s užíváním opioidů (OUD)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2

Způsob podání

...

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] má být s pacientem dohodnuta léčebná strategie včetně délky léčby a cílů léčby a plán ukončení léčby v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. Během léčby má být lékař s pacientem v častém kontaktu, aby mohl vyhodnotit potřebu pokračování v léčbě, zvážit ukončení léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud již pacient nepotřebuje léčbu kodeinem, může být prospěšné dávku snižovat postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li kontrola bolesti dostatečná, je nutno zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby

Pokud je v textu již uvedena maximální délka užívání, má být k danému textu přidán následující text, nikoli daný text nahrazen.

Délka léčby má být co nejkratší, a pokud není dosaženo účinné úlevy od bolesti, má být pacientům/pečovatelům doporučeno, aby požádali o názor lékaře.

- Bod 4.4

Stávající upozornění má být doplněno následujícím způsobem (stávající text příslušného upozornění má být odpovídajícím způsobem nahrazen následujícím odstavcem):

Tolerance a porucha spojená s užíváním opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podání opioidů, jako je [název přípravku], se mohou vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha spojená s užíváním opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku [název přípravku] může vést k OUD. Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy mohou zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku [název přípravku] může mít za následek předávkování a/nebo úmrtí. Riziko vývoje OUD je zvýšené u pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (u rodičů nebo sourozenců) poruch spojených s užíváním návykové látky (včetně poruch spojených s užíváním alkoholu), u současných uživatelů tabáku a u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví (např. těžká deprese, úzkost a poruchy osobnosti) v osobní anamnéze.

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] a během léčby je nutné se s pacientem dohodnout na cílech léčby a na plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient také informován o rizicích a známkách OUD. Pacienti se mají obrátit na svého lékaře, pokud se tyto známky objeví.

U pacientů bude třeba sledovat známky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje kontrolu současně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci se specialistou na léčbu závislostí.

- Bod 4.8

Následující odstavec se má přidat pod tabulku nebo popis shrnující nežádoucí účinky:

Závislost na léku

Opakované užívání přípravku [název přípravku] může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit podle individuálních rizikových faktorů pacienta, dávkování a délky léčby opioidy (viz bod 4.4).

Příbalová informace

Stávající text s příslušným upozorněním má být odpovídajícím způsobem nahrazen níže uvedeným textem zvýrazněným tučně a podtržením.

- Bod 2

Upozornění a opatření

Tolerance a závislost

Tento léčivý přípravek obsahuje kodein, což je opioidní léčivo. Může způsobit závislost.

Opakované užívání opioidů může mít za následek nižší účinnost přípravku (zvyknete si na něj, což se nazývá tolerance). Opakované užívání přípravku [název přípravku] může také vést k závislosti a zneužívání, což může mít za následek život ohrožující předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvyšovat s vyšší dávkou a delší dobou užívání.

Závislost může způsobit, že přestanete mít kontrolu nad tím, kolik léčivého přípravku potřebujete užívat nebo jak často jej potřebujete užívat.

Riziko vzniku závislosti se u jednotlivých osob liší. Větší riziko vzniku závislosti na přípravek [název přípravku] můžete mít, pokud:

- **jste Vy nebo kdokoli z Vaší rodiny někdy zneužíval(a) alkohol, léky vydávané na lékařský předpis nebo nelegální drogy, nebo na nich byl(a) závislý(á) („závislost“).**
- **jste kuřák (kuřačka).**
- **jste někdy měl(a) problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste byl(a) léčen(a) psychiatrem kvůli jinému duševnímu onemocnění.**

Pokud si během užívání přípravku [název přípravku] povšimnete kterékoli z níže uvedených známek, může to být známkou toho, že jste se stal(a) závislým (závislou) :

- **Potřebujete užívat tento přípravek déle, než Vám doporučil lékař.**
- **Potřebujete užívat větší než doporučenou dávku.**
- **Máte pocit, že musíte v užívání tohoto přípravku pokračovat, i když Vám nepomáhá k úlevě od <bolesti>.**
- **Užíváte tento přípravek z jiných důvodů, než pro které Vám byl předepsán, například „abyste se uklidnil(a)“ nebo „abyste lépe spal(a)“.**
- **Opakovaně jste se neúspěšně pokoušel(a) přestat tento přípravek užívat nebo mít jeho užívání pod kontrolou.**
- **Když přestanete tento přípravek užívat, necítíte se dobře, a jakmile jej znovu užijete, cítíte se lépe („abstinenční příznaky, příznaky z vysazení“).**

Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, porad'te se se svým lékařem, jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, včetně toho, kdy je vhodné léčbu ukončit a jak to učinit bezpečně (viz bod 3, Jestliže jste přestal(a) užívat [název přípravku]).

- Bod 3

3. Jak se přípravek [název přípravku] užívá

<Vždy <užívejte> <používejte> tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře <nebo lékárníka>. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se svým <lékařem> <nebo> <lékárníkem>.>

Před zahájením léčby a pravidelně během léčby s Vámi bude lékař probírat, co můžete od užívání přípravku [název přípravku] očekávat, kdy a jak dlouho jej máte užívat, kdy se máte obrátit na svého lékaře a kdy musíte léčbu ukončit (viz také Jestliže jste přestal(a) užívat [název přípravku]).

Pokud je v textu již uvedena maximální délka užívání, má být k danému textu přidán následující text, nikoli daný text nahrazen.

Přípravek [název přípravku] se má používat po co nejkratší dobu nutnou ke zmírnění příznaků. Pokud během užívání tohoto léčivého přípravku není dosaženo účinné úlevy od bolesti, porad'te se s lékařem.

f. Náhodná expozice a uchovávání na bezpečném a zajištěném místě

Příbalová informace

- Bod 5.

Kde přípravek <název přípravku> uchovávat

[...]

Má být přidána následující informace. Pokud je v textu již uvedeno doporučení k uchovávání (např. týkající se teploty nebo uzamčeného místa), přidejte nový text přímo nad nebo přímo pod stávající informaci, podle toho, co je vhodnější.

Tento léčivý přípravek uchovávejte na bezpečném a zajištěném místě, kde k němu nemají přístup jiné osoby. U osob, kterým není určen, může přípravek způsobit závažné poškození zdraví a vést k úmrtí.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2025
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	28. prosince 2025
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	26. února 2026