

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per buclizina / codeina / paracetamolo, acido acetilsalicilico / codeina / paracetamolo, caffeina / codeina / paracetamolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

- a) Alla luce dei dati disponibili sul rischio di disturbo da uso di oppioidi, ricavati dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, e considerando un plausibile meccanismo d'azione, nonché le avvertenze già presenti nelle informazioni sul prodotto di altri medicinali contenenti oppioidi, si ritiene opportuno aggiornare i paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) al fine di rafforzare le informazioni sul rischio di dipendenza/abuso di farmaci, aggiungendo le conseguenze negative del disturbo da uso di oppioidi e i relativi fattori di rischio, e per limitare la durata del trattamento.
- b) Alla luce dei dati disponibili sul rischio di iperalgesia, e considerando le avvertenze già presenti nelle informazioni del prodotto di altri medicinali contenenti oppioidi, si ritiene opportuno aggiornare il paragrafo 4.4 del RCP per informare del rischio di iperalgesia associato alla codeina.
- c) Alla luce dei dati disponibili sul rischio di apnea centrale nel sonno e di un potenziale effetto di classe degli oppioidi, si raccomanda di modificare l'avvertenza nel paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per descrivere il rischio di apnea centrale nel sonno associato alla codeina.
- d) Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'interazione tra oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin), e tenendo conto delle avvertenze già presenti nelle informazioni del prodotto relative ad altri medicinali contenenti oppioidi, si ritiene opportuno aggiornare il paragrafo 4.5 del RCP per includere le interazioni con i gabapentinoidi.
- e) Alla luce delle segnalazioni i post-marketing e dei dati di letteratura relativi alla codeina disponibili, una relazione causale tra le combinazioni a dose fissa e la pancreatite/disfunzione dello sfintere di Oddi è considerata almeno una possibilità ragionevole; pertanto, si raccomanda di aggiornare di conseguenza il paragrafo 4.8 del RCP, unitamente a un'avvertenza nel paragrafo 4.4.
- f) Alla luce delle segnalazioni post-marketing disponibili sui rischi di esposizione accidentale (intossicazione pediatrica), il foglio illustrativo deve essere modificato di conseguenza per evidenziare la necessità di conservare il prodotto in un luogo sicuro.

Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti buclizina/codeina/paracetamolo, caffeina/codeina/paracetamolo debbano essere aggiornate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni alla base della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su buclizina / codeina / paracetamolo, acido acetilsalicilico / codeina / paracetamolo, caffeina / codeina / paracetamolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti buclizina / codeina / paracetamolo, acido acetilsalicilico / codeina / paracetamolo, caffeina / codeina / paracetamolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni del prodotto dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni del prodotto (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Disturbo da uso di oppioidi

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

Modalità di somministrazione

...

Finalità e interruzione del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto], è necessario definire, d'accordo con il paziente e nel rispetto delle linee guida sul trattamento del dolore, una strategia terapeutica che includa la durata e le finalità del trattamento, nonché un piano per la fine del trattamento. Durante il trattamento, tra medico e paziente devono essere in stretto contatto per valutare la necessità di continuare o interrompere il trattamento e, se necessario, aggiustare il dosaggio. Quando il paziente non necessita più della terapia con codeina, può essere raccomandata una progressiva riduzione della dose per prevenire i sintomi da astinenza. In assenza di mancato raggiungimento di un adeguato controllo del dolore, si deve prendere in considerazione la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della patologia di base (vedere paragrafo 4.4).

Durata del trattamento

È necessario aggiungere la seguente dicitura relativa alla durata del trattamento. Qualora sia presente una dicitura più restrittiva che specifica la durata massima del trattamento, questa deve essere mantenuta.

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile e, qualora non si ottenga un efficace sollievo dal dolore, si consiglia ai pazienti/ai loro familiari di consultare un medico.

- Paragrafo 4.4

L'avvertenza esistente deve essere modificata come segue (la dicitura esistente dell'avvertenza in questione deve essere sostituita dal seguente paragrafo, se del caso, fatta eccezione per eventuali avvertenze aggiuntive approvate su questo rischio, ad esempio esiti clinici gravi, che devono essere mantenute):

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

In seguito alla somministrazione ripetuta di oppioidi come [nome del prodotto] si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (OUD). L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può portare all'OUD. Un dosaggio più elevato e una durata più lunga del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di [nome del prodotto] può provocare sovradosaggio e/o decesso. Il rischio di sviluppare un disturbo da uso di oppioidi è maggiore nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbo da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei fumatori o nei pazienti con anamnesi di altri disturbi mentali (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi di personalità).

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto], così come nel corso del

trattamento, si devono concordare con il paziente le finalità del trattamento e il piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento, il paziente deve inoltre essere informato sui rischi e sui segni del disturbo da uso di oppioidi. In caso di comparsa di tali segni, il paziente deve essere avvisato della necessità di contattare il proprio medico .

I pazienti dovranno essere monitorati per individuare segni di comportamento di ricerca compulsiva del farmaco (ad esempio, richieste di rinnovo della prescrizione troppo precoci). Ciò include la valutazione dell'assunzione concomitante di oppioidi e farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti che presentano segni e sintomi di disturbo da uso di oppioidi, si deve prendere in considerazione una consulenza con uno specialista in dipendenze.

- Paragrafo 4.8

Il seguente paragrafo deve essere aggiunto sotto la tabella o la descrizione riassuntiva degli effetti indesiderati:

Dipendenza dal farmaco

L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può portare alla dipendenza dal farmaco, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza dal farmaco può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

Il testo attualmente presente sulle avvertenze in questione deve essere sostituito dal seguente testo, evidenziato in grassetto e sottolineato dove necessario.

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Tolleranza, dipendenza fisica e psicologica

Questo medicinale contiene codeina, che è un farmaco oppioide. Può causare dipendenza fisica e/o psicologica.

L'uso ripetuto di oppioidi può portare a diminuzione dell'efficacia del medicinale (il paziente si abitua alla sua assunzione, fenomeno noto come tolleranza). L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può anche portare a abuso e dipendenza fisica e psicologica, con conseguente rischio di sovradosaggio potenzialmente letale. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con dosi più elevate e una maggiore durata del trattamento.

In caso di dipendenza fisica o psicologica potrebbe avere la sensazione di non essere più in grado di controllare la quantità di farmaco di cui ha bisogno o la frequenza con cui devi assumerlo.

Il rischio di sviluppare dipendenza fisica o psicologica varia da persona a persona. È possibile che il rischio sviluppare dipendenza fisica o psicologica da [nome del prodotto] aumenti se:

- Lei o un membro della sua famiglia ha avuto una storia di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o droghe illegali o ne siete stati dipendenti ("dipendenza").

- È un fumatore.

- Ha avuto disturbi dell'umore (depressione, ansia o disturbo di personalità) o è stato curato da uno psichiatra per altre malattie mentali.

Se durante l'assunzione di [nome del prodotto] si manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni, potrebbe aver sviluppato dipendenza fisica o psicologica:

- Ha bisogno di assumere il medicinale per un periodo più lungo di quanto consigliato dal medico.

- Ha bisogno di assumere una dose superiore a quella raccomandata

-Avverte la sensazione di dover continuare ad assumere il farmaco, anche quando non la aiuta ad alleviare il dolore.

- Usa il medicinale per motivi diversi da quelli per cui è stato prescritto, ad esempio, "per mantenere la calma" o "per aiutarti a dormire".

- Ha tentato ripetutamente, ma senza successo, di interrompere o controllare l'uso del medicinale

- Sta male quando smette di prendere il medicinale, e si sente meglio nel momento in cui lo prende di nuovo ("effetti da astinenza").

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per valutare il percorso terapeutico più adatto a lei, compreso quando è opportuno interrompere il trattamento e come farlo in sicurezza (vedere paragrafo 3, Se interrompe l'assunzione di [nome del prodotto]).

- Paragrafo 3

3. Come assumere [nome del prodotto]

<Prenda> questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico <o del farmacista>. Se ha dubbi, consulti il medico <o il farmacista>.>

<La dose raccomandata è...>

Prima di iniziare il trattamento e a cadenza regolare nel corso dello stesso, il medico discuterà con lei che cosa può aspettarsi dall'uso di [nome del prodotto], quando e per quanto tempo deve assumerlo, quando deve rivolgersi al medico e quando deve interromperlo (vedere anche Se interrompe il trattamento con [nome del prodotto]).

La seguente dicitura deve essere aggiunta in merito alla durata del trattamento. Qualora sia presente una dicitura più restrittiva che specifica la durata massima del trattamento, questa deve essere mantenuta.

[Nome del prodotto] deve essere utilizzato per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi. Se non si ottiene un sollievo efficace dal dolore durante l'assunzione del medicinale, è necessario consultare un medico.

Iperalgesia

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Qualora una dicitura simile non sia già presente, si consiglia di aggiornare le informazioni del prodotto come segue:

Come con altri oppioidi, in caso di controllo insufficiente del dolore in seguito a un aumento della dose di codeina, si deve prendere in considerazione la possibilità di

iperalgia indotta da oppioidi. Potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio o una revisione della terapia.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante l'assunzione di <nome del prodotto> o l'utilizzo di <nome del prodotto>.

- **Avverte dolore o una maggiore sensibilità al dolore (iperalgia) che non risponde a un aumento del dosaggio del medicinale.**

Apnea centrale nel sonno

Qualora una dicitura simile non sia già presente, si raccomanda di apportare le seguenti modifiche alle informazioni del prodotto:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui l'apnea centrale nel sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, deve essere presa in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Disturbi della respirazione correlati al sonno

[Nome del prodotto] può causare disturbi della respirazione correlati al sonno, come l'apnea del sonno (pause della respirazione durante il sonno) e l'ipossiemia correlata al sonno (bassi livelli di ossigeno nel sangue) . I sintomi possono includere pause della respirazione durante il sonno, risvegli notturni dovuti a respiro affannoso, difficoltà a mantenere il sonno o eccessiva sonnolenza diurna. Se lei o un'altra persona osservate questi sintomi, contattate il vostro medico. Il medico potrebbe valutare una riduzione del dosaggio .

Interazione farmacologica con i gabapentinoidi

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

È necessario aggiungere un'interazione come segue:

Se il paragrafo 4.5 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) include già una dicitura come "L'uso concomitante di <prodotto> con [...] può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte...", il nuovo testo proposto (ad esempio "gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)") può essere aggiunto alla frase esistente. Se questa

dicitura non è già presente nel paragrafo 4.5 del RCP, il nuovo testo proposto può essere aggiunto direttamente dopo qualsiasi dicitura esistente sull'interazione con altri farmaci ad azione centrale che potrebbe comportare un potenziamento degli effetti sul SNC.

Il riferimento al Paragrafo 4.4 deve essere incluso solo se nel Paragrafo 4.4 viene descritta anche un'interazione che determina un effetto additivo sul sistema nervoso centrale e una depressione respiratoria. Non viene proposta alcuna nuova dicitura per il Paragrafo 4.4.

L'uso concomitante di <nome prodotto> con gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Da aggiungere a un elenco puntato esistente nel paragrafo "Altri medicinali e <nome del prodotto>" (ad esempio con il sottotitolo "Informa il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere altri medicinali" (o simili) oppure "Il rischio di effetti indesiderati aumenta se sta assumendo" (o simili).

Altri medicinali e [nome del prodotto]

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Gabapentin o pregabalin per il trattamento dell'epilessia o del dolore dovuto a problemi ai nervi (dolore neuropatico)

Disfunzione dello sfintere di Oddi e disturbi epatobiliari

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

È necessario aggiungere un'avvertenza come segue:

Il testo attualmente presente sull'avvertenza in questione deve essere sostituito dal seguente testo, evidenziato in grassetto e sottolineato dove necessario.

Patologie del fegato e delle vie biliari

La codeina può causare disfunzione e spasmo dello sfintere di Oddi, aumentando il rischio di sintomi a carico delle vie biliari e pancreatite. Pertanto, <nome del prodotto> deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da pancreatite e malattie delle vie biliari.

- Paragrafo 4.8

Se le reazioni avverse "pancreatite" e "disfunzione dello sfintere di Oddi" sono già incluse nella sezione 4.8 con un'altra frequenza, quest'ultima deve essere mantenuta.

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla voce Patologie gastrointestinali con frequenza "non nota":

pancreatite

o laddove la pancreatite sia già elencata in relazione a pazienti con anamnesi di colecistectomia :

pancreatite, inclusa la pancreatite acuta in pazienti con anamnesi di colecistectomia

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla voce Patologie epatobiliari con frequenza "non nota":

disfunzione dello sfintere di Oddi

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Il testo attualmente presente sull'avvertenza in questione deve essere sostituito dal seguente testo, evidenziato in grassetto e sottolineato dove necessario.

Avvertenze e precauzioni

[...]

Contatta il medico se avverte un dolore intenso nella parte superiore dell'addome, che può irradiarsi alla schiena, nausea, vomito o febbre, poiché questi potrebbero essere sintomi associati a un'infezione del pancreas (pancreatite) e delle vie biliari.

- Paragrafo 4.

Altri possibili effetti indesiderati:

Non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)

Sintomi associati all'infezione del pancreas (pancreatite) e delle vie biliari (un problema che interessa una valvola intestinale nota come disfunzione dello sfintere di Oddi), ad esempio dolore intenso nella parte superiore dell'addome che può irradiarsi alla schiena, nausea, vomito o febbre.

Esposizione accidentale e conservazione in un luogo sicuro

Foglio illustrativo

- Paragrafo 5.

Come conservare <nome prodotto>

[...]

È necessario aggiungere le seguenti informazioni. Se è già presente un testo relativo alle raccomandazioni per la conservazione (ad esempio, temperatura o spazio chiuso a chiave), aggiungere il nuovo testo direttamente sopra o direttamente sotto le informazioni esistenti, a seconda dei casi.

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro, fuori dalla portata di altre persone. Può causare gravi danni e persino essere fatale per le persone per cui non è stato prescritto.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDH di marzo 2026
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	10/05/2026
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	09/07/2026