

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <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*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per caffeina/codeina/paracetamolo/propifenazone, acido acetilsalicilico/caffeina/codeina/paracetamolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sul **rischio di disturbo da uso di oppioidi** tratti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee e tenendo conto delle avvertenze esistenti in altre informazioni sul prodotto relative a prodotti contenenti oppioidi, è giustificato un aggiornamento dei paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto al fine di rafforzare l'etichettatura sul rischio di dipendenza/abuso di sostanze aggiungendo le conseguenze negative del disturbo da uso di oppioidi e i fattori di rischio individuati conformemente alle formulazioni già utilizzate per altri oppioidi e al fine di limitare la durata del trattamento.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'**apnea centrale nel sonno (CSA)** e di un potenziale effetto di classe degli oppioidi, nel paragrafo 4.4 deve essere modificata un'avvertenza per descrivere il rischio di apnea centrale nel sonno associato a codeina.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'**iperalgisia**, si ritiene giustificato un aggiornamento del paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per mettere in guardia contro il rischio di iperalgesia associato a codeina.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'interazione tra oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) e tenendo conto delle avvertenze esistenti in altre informazioni sul prodotto di prodotti contenenti oppioidi, è giustificato un aggiornamento del paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per riflettere le **interazioni con i gabapentinoidi**.

Alla luce delle segnalazioni di casi post-immissione in commercio e dei dati della letteratura disponibili per codeina, una relazione causale tra le associazioni a dose fissa e **pancreatite/disfunzione dello sfintere di Oddi** è considerata almeno una possibilità ragionevole e il paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere aggiornato di conseguenza insieme a un'avvertenza nel paragrafo 4.4.

Alla luce delle segnalazioni di casi post-immissione in commercio e dei dati della letteratura disponibili per acido acetilsalicilico, una relazione causale tra le associazioni a dose fissa e la **sindrome di Kounis** è considerata almeno una possibilità ragionevole e il paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere aggiornato di conseguenza insieme a un'avvertenza nel paragrafo 4.4.

Alla luce delle segnalazioni disponibili di casi post-immissione in commercio 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 e protetto.

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 i motivi della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni>

all'immissione in commercio

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato>
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

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

Disturbi da uso di oppioidi

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

Modo di somministrazione

...

Obiettivi e interruzione del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con [denominazione del medicinale], deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso e un piano per la sua conclusione, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, deve essere previsto un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare i dosaggi. Se un paziente non necessita più della terapia con codeina, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose onde prevenire i sintomi di astinenza. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

Durata del trattamento

Se è specificata una durata massima d'uso, deve esservi aggiunto il seguente testo, anziché sostituire il testo esistente.

Il trattamento con [denominazione del medicinale] deve essere limitato alla durata necessaria.

- Paragrafo 4.4

L'avvertenza esistente deve essere modificata come segue (il testo esistente dell'avvertenza in questione deve essere sostituito dal seguente paragrafo, ove opportuno):

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

In caso di somministrazione ripetuta di oppioidi come [denominazione del medicinale], possono svilupparsi tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (opioid use disorder, OUD). L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può portare a OUD. Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso errato intenzionale di [denominazione del medicinale] può portare a sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è maggiore nei pazienti con un'anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (incluso disturbo da uso di alcol), negli utilizzatori di tabacco o nei pazienti con un'anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con [denominazione del medicinale] e durante il trattamento, con il paziente devono essere concordati gli obiettivi del trattamento e un piano per la sua interruzione (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento, inoltre, il paziente deve essere informato dei rischi e dei segni di OUD. Se si manifestano questi segni, è necessario consigliare ai pazienti di contattare il medico.

I pazienti dovranno essere monitorati al fine di rilevare eventuali segni di comportamento di ricerca di sostanza d'abuso (ad esempio, richieste troppo anticipate di rinnovo della prescrizione). Ciò include la rivalutazione di oppioidi concomitanti e di farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione un consulto con uno specialista delle dipendenze.

- Paragrafo 4.8

Nella tabella o nella descrizione che sintetizza gli effetti indesiderati deve essere aggiunto il seguente paragrafo:

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può portare a dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuale del paziente, del dosaggio e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

Il testo esistente dell'avvertenza in questione deve essere sostituito dal testo seguente, evidenziato in grassetto e sottolineato, ove opportuno.

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Tolleranza, dipendenza fisica e psichica

<u>Questo medicinale contiene codeina, un medicinale oppioide. Può causare dipendenza fisica e/o psichica.</u>

L'uso ripetuto di oppioidi può rendere il medicinale meno efficace (ci si abitua a esso, un fenomeno noto come tolleranza). L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può anche portare a dipendenza fisica e psichica e ad abuso, con conseguente sovradosaggio potenzialmente fatale. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con dosi più elevate e una durata d'uso prolungata.

La dipendenza fisica o psichica può dare la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale necessario o della frequenza con cui deve prenderlo.

Il rischio di sviluppare dipendenza varia da persona a persona. Potrebbe avere un rischio maggiore di diventare dipendente da [denominazione del medicinale] se:

- **lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali ("dipendenza");**
- **è un fumatore;**
- **ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali.**

Se nota uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'assunzione di [denominazione del medicinale] potrebbe essere un'indicazione che ne è diventato dipendente:

- **ha bisogno di prendere il medicinale per un periodo più lungo di quello indicato dal medico;**

- ha bisogno di prendere una dose superiore a quella raccomandata;
- avverte la necessità di continuare ad assumere il medicinale, anche se non l'aiuta ad alleviare <il dolore> <o> <la febbre>;
- usa il medicinale per ragioni diverse da quelle prescritte, ad esempio "per restare calmo" o "per favorire il sonno";
- ha tentato più volte di interrompere o di controllare l'uso di questo medicinale, senza riuscirci;
- quando interrompe l'assunzione del medicinale si sente male e quando ne riprende l'assunzione si sente meglio ("effetti da astinenza").

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per discutere il migliore percorso terapeutico per lei, compresi i casi in cui è opportuno interrompere il trattamento e come interromperlo in modo sicuro (vedere paragrafo 3 "Se interrompe il trattamento con [denominazione del medicinale]").

- Paragrafo 3

3. Come prendere [denominazione del medicinale]

<Prenda> <Usi> 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 regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei su cosa potrebbe aspettarsi dall'uso di [denominazione del medicinale], quando e per quanto tempo deve prenderlo, quando rivolgersi al medico e quando è necessario interrompere il trattamento (vedere anche "Se interrompe il trattamento con [denominazione del medicinale]").

Se è specificata una durata massima d'uso, deve esservi aggiunto il seguente testo, anziché sostituire il testo esistente.

[Denominazione del medicinale] deve essere usato per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi.

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

Apnea centrale nel sonno

Se non è già presente un testo simile, si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto delle associazioni a dose fissa contenenti codeina (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo soppresso ~~barrato~~).

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 apnea centrale nel sonno (*central sleep apnoea*, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta

il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che manifestano CSA deve essere considerata la possibilità di ridurre il dosaggio totale degli oppioidi.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Disturbi della respirazione correlati al sonno

[Denominazione del medicinale] può causare disturbi della respirazione correlati al sonno, quali apnea nel sonno (pause respiratorie durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (basso livello di ossigeno nel sangue). I sintomi possono includere pause respiratorie durante il sonno, risvegli notturni dovuti a respiro affannoso, difficoltà a mantenere il sonno o sonnolenza eccessiva durante il giorno. Se lei o un'altra persona osserva questi sintomi, si rivolga al medico. Il medico può prendere in considerazione una riduzione della dose.

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

Iperalgesia

Se non è già presente un testo simile, si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto delle associazioni a dose fissa contenenti codeina (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo soppresso ~~barrato~~).

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Come per altri oppioidi, in caso di controllo insufficiente del dolore in risposta a una dose aumentata di codeina, deve essere presa in considerazione la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicata una riduzione della dose o una revisione del trattamento.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <al farmacista> <o all'infermiere> se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante l'<assunzione> <utilizzo> di [denominazione del medicinale]

Avverte dolore o maggiore sensibilità al dolore (iperlgesia) che non risponde a una dose più elevata del medicinale.

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

Interazione farmaco-farmaco con gabapentinoidi

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta un'interazione, come di seguito riportato. Se nel paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è già incluso il testo "L'uso concomitante di <prodotto> con [...] può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte", il nuovo testo proposto [ossia "gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)"] può essere aggiunto alla frase esistente. Se nel paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto non è già incluso un testo identico alla frase precedente, la nuova frase proposta può essere aggiunta direttamente dopo qualsiasi formulazione esistente sull'interazione con altri farmaci ad azione centrale che potrebbe comportare un potenziamento degli effetti sul SNC [ad es. direttamente dopo "Nell'uso concomitante di <prodotto> e altri farmaci ad azione centrale, compreso l'alcol, deve essere preso in considerazione un potenziamento degli effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.8)."]].

L'uso concomitante di <prodotto> con altri depressori del sistema nervoso centrale [...], e 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 al paragrafo "Altri medicinali e <denominazione del medicinale>" [ad esempio con il sottotitolo "Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale" (o simili) o "Il rischio di effetti indesiderati aumenta in caso di assunzione di" (o simili)].

Altri medicinali e [denominazione del medicinale]

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)

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

Pancreatite e disfunzione dello sfintere di Oddi

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Il testo esistente dell'avvertenza in questione deve essere sostituito dal testo seguente, evidenziato in grassetto e sottolineato, ove opportuno.

- Paragrafo 4.4

Patologie epatobiliari

Codeina può causare disfunzione e spasmo dello sfintere di Oddi, aumentando così il rischio di sintomi a carico delle vie biliari e di pancreatite. Pertanto, i medicinali contenenti codeina devono essere somministrati con cautela nei pazienti con pancreatite e malattie delle vie biliari.

- Paragrafo 4.8

Se le reazioni avverse "pancreatite" e "disfunzione dello sfintere di Oddi" sono già incluse nel paragrafo 4.8

con un'altra frequenza, la frequenza esistente deve essere mantenuta.

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della SOC Patologie gastrointestinali, con frequenza "non nota":

pancreatite

o per le associazioni a dose fissa in cui la pancreatite è già elencata:

"pancreatite, **compresa pancreatite** acuta in pazienti sottoposti a colecistectomia"

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della SOC Patologie epatobiliari con frequenza "non nota":

disfunzione dello sfintere di Oddi

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Il testo esistente dell'avvertenza in questione deve essere sostituito dal testo seguente, evidenziato in grassetto e sottolineato, ove opportuno.

Avvertenze e precauzioni

[...]

Si rivolga al medico se manifesta dolore intenso nella parte superiore dell'addome con possibile irradiazione alla schiena, nausea, vomito o febbre, poiché 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 definita sulla base dei dati disponibili)

Sintomi associati all'infezione del pancreas (pancreatite) e delle vie biliari (un problema che colpisce una valvola intestinale noto come disfunzione dello sfintere di Oddi), ad es. dolore intenso nella parte superiore dell'addome con possibile irradiazione alla schiena, nausea, vomito o febbre.

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

Sindrome di Kounis

Se non è già presente un testo simile, si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto delle associazioni a dose fissa contenenti acido acetilsalicilico (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo soppresso ~~barrato~~).

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

(...)

Sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis in pazienti trattati con medicinali contenenti acido acetilsalicilico. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari a una reazione allergica o di ipersensibilità associata a costrizione delle arterie coronariche con conseguente potenziale infarto miocardico.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della SOC Patologie cardiache, con frequenza "non nota":

Sindrome di Kounis

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Sono stati riferiti segni di reazione allergica all'acido acetilsalicilico, tra cui problemi respiratori, gonfiore del viso e della regione del collo (angioedema), dolore toracico. Interrompa immediatamente l'assunzione di [denominazione del medicinale] e contatti il medico o i servizi di emergenza se nota uno qualsiasi di questi segni.

- Paragrafo 4

Possibili effetti indesiderati

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Dolore toracico, che può essere segno di una reazione allergica potenzialmente grave chiamata sindrome di Kounis.

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

Esposizione accidentale e conservazione in un luogo sicuro e protetto

Foglio illustrativo

- Paragrafo 5.

Dove conservare <denominazione del medicinale>

[...]

Deve essere aggiunta la seguente informazione. Se sono presenti raccomandazioni per la conservazione (ad esempio per quanto riguarda la temperatura o la conservazione in uno spazio chiuso), aggiungere il nuovo testo direttamente al di sopra o direttamente al di sotto delle informazioni esistenti, a seconda dei

casi.

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone. Può causare gravi danni ed essere fatale alle persone a cui non è destinato.

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 gennaio 2026
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15/03/2026
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	14/05/2026