

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 codeina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

- a) Alla luce dei dati disponibili in letteratura sul **rischio di disturbo da uso di oppioidi** e tenendo conto delle avvertenze esistenti in altre informazioni sul prodotto relative a prodotti contenenti oppioidi quali tramadolo e codeina/ibuprofene, si rende necessario un aggiornamento dei paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto al fine di rafforzare le informazioni sul medicinale sul rischio di dipendenza/abuso di farmaci aggiungendo le conseguenze negative del disturbo da consumo di oppioidi e i fattori di rischio individuati, conformemente alle formulazioni già applicate per altri oppioidi e raccomandando di stabilire una strategia farmacologica prima di iniziare la terapia con codeina al fine di limitare la durata del trattamento. Il testo relativo alla definizione di una strategia di trattamento non è considerato pertinente per i prodotti indicati solo per la tosse, a causa della natura autolimitante della patologia e della minore possibilità di un uso prolungato.
- b) 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.
- c) 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 avvertire contro il rischio di iperalgesia associato a codeina.
- d) Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'interazione tra oppioidi e gabapentinoidi (gabapentina e pregabalina) e tenendo conto delle avvertenze esistenti in altre informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti oppioidi, si rende necessario un aggiornamento del paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per riflettere le **interazioni con i gabapentinoidi**.
- e) Alla luce dei dati disponibili sulla **pancreatite** e sulla **disfunzione dello sfintere di Oddi** provenienti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, tra cui in alcuni casi con una stretta relazione temporale, e considerando un meccanismo d'azione plausibile, un rapporto di causalità tra codeina e pancreatite/disfunzione dello sfintere di Oddi è considerato almeno una possibilità ragionevole. Pertanto, le informazioni sul prodotto devono essere modificate di conseguenza e si rende necessario un aggiornamento dei paragrafi 4.4 e 4.8.
- 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 e protetto.

Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Aggiornare il paragrafo 2 del foglio illustrativo per aggiungere una **avvertenza in riquadro nero** sulla natura del prodotto contenente oppioidi e sul rischio di dipendenza fisica e psichica (tutti i prodotti).

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il 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 codeina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> codeina 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

[per i prodotti indicati solo per la tosse]

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

Modo di somministrazione

...

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 minima 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)

Con la 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 ad 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 improprio intenzionale di [denominazione del medicinale] può portare a sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), negli utilizzatori di tabacco o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Il paziente dovrebbe essere informato dei rischi e dei segni di OUD riportati nel foglio illustrativo. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono contattare il proprio medico.

Per i pazienti che presentano segni e sintomi di OUD e/o di comportamento di ricerca del farmaco, può essere necessario riesaminare gli oppioidi e i farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine) assunti in contemporanea e consultare uno specialista in dipendenze.

- Paragrafo 4.8

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

Dipendenza da farmaci

L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può causare dipendenza da farmaci, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da farmaci 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 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 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 una dose più elevata e una durata d'uso prolungata.

La dipendenza fisica o psichica può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale da assumere 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 la tosse;**
- 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>.

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.

Disturbi da uso di oppioidi

[per tutti gli altri prodotti]

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 la posologia. 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 minima 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)

Con la 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 ad 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 improprio intenzionale di [denominazione del medicinale] può portare a sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), negli utilizzatori di tabacco o nei pazienti con 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, devono essere concordati con il paziente gli obiettivi e un piano di sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve inoltre essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono contattare il proprio medico.

I pazienti dovranno essere monitorati al fine di rilevare eventuali segni di comportamento di ricerca del farmaco (ad esempio, richieste troppo precoci di rinnovi). Ciò include la revisione degli oppioidi e dei farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine) assunti contemporaneamente. Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione il consulto con uno specialista in dipendenze.

- Paragrafo 4.8

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

Dipendenza da farmaci

L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può causare dipendenza da farmaci, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da farmaci 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 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 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 una dose più elevata e una durata d'uso prolungata.

La dipendenza fisica o psichica può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale da assumere 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 tosse>;**
- **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>.

Prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei 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.

Apnea centrale nel sonno

Se non è già presente un testo simile, si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali 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 l'apnea centrale nel sonno (*central sleep apnoea*, CSA) e l'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 la posologia 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 mancanza di fiato, difficoltà a restare addormentati 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.

Iperalgesia

Se non è già presente un testo simile, si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti codeina indicati nel trattamento del dolore (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 <0> <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.**

Interazione farmacologica 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 decesso”, il nuovo testo proposto [ossia “gabapentinoidi (gabapentina e pregabalina)”] 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 (gabapentina e pregabalina) può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o decesso (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” (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.

- Gabapentina o pregabalina per il trattamento dell’epilessia o del dolore dovuto a problemi ai nervi (dolore neuropatico).

Disturbi epatobiliari, 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 disfunzioni e spasmi dello sfintere di Oddi, aumentando così il rischio di sintomi a carico delle vie biliari e di pancreatite. Pertanto, codeina deve essere somministrata 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

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 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 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.

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 Ottobre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	30/11/2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	29/01/2026