

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 codeina/ibuprofene, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

- Tenuto conto delle segnalazioni dei casi successive all'immissione in commercio e dei dati di letteratura disponibili circa il **rischio di dipendenza da sostanza d'abuso/abuso di farmaco o sostanza d'abuso** e tenendo conto delle avvertenze già previste in altre informazioni sul prodotto di prodotti contenenti oppioidi, quali il tramadolo, è necessario un aggiornamento dei paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8 dell'RCP per consolidare le informazioni circa il rischio di dipendenza da sostanza d'abuso/abuso di farmaco o sostanza d'abuso, aggiungendo le conseguenze negative del disturbo da uso di oppioidi e i fattori di rischio identificati, in conformità al testo già approvato per altri oppioidi e raccomandando di stabilire una strategia di trattamento prima di iniziare la codeina, al fine di limitare la durata del trattamento.
- Tenuto conto dei dati di letteratura disponibili sull'**apnea centrale nel sonno (CSA)** e su un potenziale effetto di classe degli oppioidi, è necessario aggiornare un'avvertenza del paragrafo 4.4, al fine di descrivere il rischio di apnea centrale nel sonno, con la codeina.
- Tenuto conto dei dati di letteratura disponibili sull'**iperalgia**, si ritiene necessario un aggiornamento del paragrafo 4.4 dell'RCP, al fine di includere un'avvertenza contro il rischio di iperalgia, con la codeina.
- Tenuto conto delle segnalazioni dei casi successive all'immissione in commercio e dei dati di letteratura disponibili per l'ibuprofene, una relazione causale tra codeina/ibuprofene e la **sindrome di Kounis** è considerata almeno una ragionevole possibilità, il paragrafo 4.8 dell'RCP deve essere, di conseguenza, aggiornato e deve essere aggiunta un'avvertenza al paragrafo 4.4.
- Tenuto conto delle segnalazioni dei casi successive all'immissione in commercio disponibili circa i rischi di **intossicazione pediatrica**, il foglio illustrativo deve essere, di conseguenza, aggiornato al fine di evidenziare la necessità di conservare i prodotti di associazione a dose fissa in un luogo sicuro e protetto.
- Tenuto conto dei dati di letteratura disponibili circa l'interazione tra oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) e tenendo conto delle avvertenze già previste in altre informazioni sul prodotto di prodotti contenenti oppioidi, è necessario un aggiornamento del paragrafo 4.5 dell'RCP al fine di segnalare le **interazioni con i gabapentinoidi**.
- Tenuto conto dei dati disponibili sulla **pancreatite/disfunzione dello sfintere di Oddi** derivanti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, che, in alcuni casi, vedono una stretta correlazione temporale, e tenendo conto di un meccanismo d'azione plausibile, una correlazione causale tra la codeina e la pancreatite/disfunzione dello sfintere di Oddi è considerata almeno una ragionevole possibilità e le informazioni del prodotto devono essere, di conseguenza, emendate.

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 della raccomandazione.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su codeina/ibuprofene, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti codeina/ibuprofene sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

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

Qualora l'associazione a dose fissa fosse disponibile senza prescrizione, deve essere riportato il testo <in caso di prescrizione>.

Modo di somministrazione

...

Obiettivi e interruzione del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con [denominazione del prodotto], devono essere concordati con il paziente una strategia di trattamento, che includa la durata e gli obiettivi del trattamento, nonché un piano per la fine del trattamento, in conformità alle linee guida per la gestione del dolore. <in caso di prescrizione>, Durante il trattamento deve essere mantenuto un contatto frequente tra medico e paziente, per valutare la necessità di continuare il trattamento, considerare la sua interruzione e, se necessario, per adeguare i dosaggi. Quando un paziente non ha più necessità di una terapia con la codeina, può essere consigliabile ridurre, gradualmente, la dose al fine di prevenire i sintomi di astinenza. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della patologia sottostante (vedere paragrafo 4.4).

Durata del trattamento

[Denominazione del prodotto] non deve essere usato più a lungo del necessario.

- Paragrafo 4.4

L'avvertenza esistente deve essere emendata come di seguito indicato (si deve tenere conto del testo esistente dell'avvertenza in questione):

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

In caso di somministrazione ripetuta di oppioidi come [denominazione del prodotto], possono svilupparsi tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (OUD). L'uso ripetuto di [denominazione del prodotto] può portare a OUD. Una dose più elevata e una più lunga durata del trattamento con oppioidi può aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso errato intenzionale di [denominazione del prodotto] può determinare sovradosaggio e/o la morte.

Oltre all'abuso e alla dipendenza da associazione di codeina/ibuprofene, in particolare quando assunta per periodi prolungati a dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate, sono stati segnalati esiti clinici gravi, anche fatali. Sono incluse segnalazioni di perforazioni gastrointestinali, emorragie gastrointestinali, anemia severa, insufficienza renale, acidosi tubulare renale e ipokaliemia severa, associate al componente ibuprofene.

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 della salute mentale (ad es., depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con [denominazione del prodotto] 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 e dei relativi esiti gravi. È necessario consigliare ai pazienti di contattare il medico, nel caso tali segni si manifestassero. Alla sospensione del farmaco si possono manifestare sintomi da astinenza, quali irrequietezza e irritabilità.

I pazienti dovranno essere monitorati per i segni di comportamento di ricerca di sostanza d'abuso (ad es., richieste troppo anticipate di rinnovo della prescrizione). Ciò include la rivalutazione circa l'uso di oppioidi concomitanti e di farmaci psico-attivi (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

Il seguente paragrafo deve essere aggiunto sotto la tabella o la descrizione che riassume gli effetti indesiderati:

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di [denominazione del prodotto] 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 riguardante l'avvertenza in questione deve essere presentato in modo evidente come "boxed warning", tenendo conto del testo esistente, come di seguito indicato.

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Tolleranza, dipendenza fisica e dipendenza psicologica

Questo medicinale contiene codeina che è un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di oppioidi può determinare una minore efficacia del farmaco (l'organismo si abitua al farmaco per un fenomeno chiamato tolleranza). L'uso ripetuto di [denominazione del prodotto] può anche causare dipendenza fisica, abuso e dipendenza psicologica, che possono portare ad un sovradosaggio rischioso per la vita. Se prende <denominazione del prodotto> per un periodo più lungo di quello raccomandato o a dosi più alte di quelle raccomandate, **il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare e** lei sarà **inoltre** anche a rischio di danni gravi, ~~Tra cui danni a~~ stomaco/intestino e reni, così come di livelli molto bassi di potassio nel sangue, che possono essere potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4).

La dipendenza fisica o psicologica può darle la sensazione di non avere più controllo sulla quantità di medicinale che deve assumere o sulla frequenza con cui deve assumerlo.

Il rischio di dipendenza fisica o psicologica varia da persona a persona. Lei può essere a maggior rischio di dipendenza fisica o psicologica da [denominazione del prodotto], se:

- lei o qualcuno dei suoi familiari ha abusato o è stato dipendente da alcol, medicinali su prescrizione o da droghe illegali (“dipendenza psicologica”).

- è un fumatore.

- ha avuto in passato disturbi dell’umore (depressione, ansia o disturbo della personalità) o è stato trattato da uno psichiatra per altre malattie mentali.

Se nota uno qualsiasi dei seguenti segni mentre prende [denominazione del prodotto], potrebbe essere un segno di dipendenza fisica o psicologica:

– ha necessità di prendere il medicinale più a lungo di quanto consigliato dal medico.

– ha necessità di prendere quantità maggiori rispetto alla dose raccomandata.

- potrebbe avvertire la necessità di dover continuare a prendere il medicinale, anche se ciò non l’aiuta ad alleviarle il dolore.

– sta usando il medicinale per motivi diversi da quelli prescritti, ad esempio, ‘per mantenere la calma’ o per ‘aiutarla a dormire’.

– ha fatto tentativi ripetuti di smettere o di controllare l’uso del medicinale, senza successo.

– quando smette di prendere il medicinale non si sente bene e si sente meglio quando lo prende di nuovo (‘effetti da astinenza’).

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per concordare il percorso di trattamento migliore per lei, compreso il momento in cui sarà appropriato interromperlo e come interromperlo in sicurezza (vedere paragrafo 3, Se smette di prendere [denominazione del prodotto]).

- Paragrafo 3

3. Come prendere [denominazione del prodotto]

Qualora l’associazione a dose fissa fosse disponibile senza prescrizione, deve essere riportato il seguente testo <Se [denominazione del prodotto] le è stato prescritto>.

<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...>

<Se [denominazione del prodotto] le è stato prescritto> prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento, il medico le spiegherà cosa può aspettarsi dall’uso di [denominazione del prodotto], quando e per quanto tempo dovrà prenderlo, quando rivolgersi al medico e quando dovrà interromperlo (vedere anche, Se smette di prendere [denominazione del prodotto]).

Apnea centrale nel sonno

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni del prodotto dei medicinali contenenti codeina/ibuprofene, se non è già incluso un testo simile (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato 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 (CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta, in modo dose-dipendente, il rischio di apnea centrale nel sonno (CSA). Nei pazienti che presentano apnea centrale nel sonno (CSA), prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale degli oppioidi.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Disturbi della respirazione correlati al sonno

[Denominazione del prodotto] può causare disturbi della respirazione correlati al sonno come apnea nel sonno (pause del respiro durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (basso livello di ossigeno nel sangue). I sintomi possono includere pause della respirazione durante il sonno, risveglio notturno dovuto a respiro affannoso, difficoltà a mantenere il sonno o eccessiva sonnolenza durante il giorno. Se lei o un'altra persona manifesta questi sintomi, contatti il medico. Il medico potrebbe prendere in considerazione la riduzione della dose.

Iperalgesia

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni del prodotto dei medicinali contenenti codeina/ibuprofene, se non è già incluso un testo simile (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato barrato).

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Come con altri oppioidi, in caso di non sufficiente controllo del dolore in risposta a un aumento della dose di codeina, deve essere presa in considerazione la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Potrebbe 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 manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante <l'assunzione> <l'uso> di [denominazione del prodotto]

- **Manifesta dolore o aumento della sensibilità al dolore (iperalgisia) che non risponde a un dosaggio più alto del medicinale.**

Sindrome di Kounis

Si raccomandano le seguenti modifiche alle informazioni del prodotto dei medicinali contenenti codeina/ibuprofene, se non è già incluso un testo simile (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato barrato).

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

(...)

In pazienti trattati con prodotti contenenti ibuprofene, come [denominazione del prodotto], sono stati osservati casi di sindrome di Kounis. La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari a una reazione allergica o da ipersensibilità-associata ad una costrizione delle arterie coronarie, che potrebbe potenzialmente portare a infarto miocardico.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC), sotto Patologie cardiache, con una frequenza “**non nota**”:

Sindrome di Kounis

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del prodotto]

Con ibuprofene sono stati segnalati segni di reazione allergica al medicinale, inclusi problemi di respirazione, gonfiore dell'area del viso e del collo (angioedema) e dolore toracico. Se nota uno qualsiasi di questi segni, interrompa immediatamente [denominazione del prodotto] e si rivolga immediatamente al medico o al pronto soccorso.

- Paragrafo 4

Possibili effetti indesiderati

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

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

Esposizione accidentale e conservazione in un luogo sicuro e protetto

Foglio illustrativo

- Paragrafo 5.

Come conservare <denominazione del prodotto>

[...]

Devono essere aggiunte le seguenti informazioni. Se il testo esistente riferisce sulle raccomandazioni di conservazione (ad es., relativamente alla temperatura o a un luogo chiuso a chiave), aggiungere il nuovo testo direttamente sopra o direttamente sotto le informazioni esistenti, come appropriato.

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto a cui non abbiano accesso altre persone. Può causare danni gravi ed essere fatale per le persone cui non è destinato.

Interazione farmacologica con i gabapentinoidi

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta un'interazione, come di seguito indicato. Se nel paragrafo 4.5 dell'RCP è già incluso un testo identico a "L'uso concomitante di <prodotto> con [...], può causare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o la morte.", il nuovo testo proposto (ovvero "gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)"), può essere aggiunto alla frase già esistente. Se nel paragrafo 4.5 dell'RCP non è già incluso un testo identico alla frase precedente, la nuova frase proposta può essere aggiunta direttamente dopo eventuale testo esistente sull'interazione con altri farmaci ad azione centrale che potrebbero causare un aumento degli effetti sul SNC (ad es., direttamente dopo "Nell'uso concomitante di <prodotto> e altri farmaci ad azione centrale, incluso l'alcol, va presa in considerazione un aumento degli effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.8).").

L'uso concomitante di <prodotto> con ~~altre sostanze che inducono depressione del sistema nervoso centrale [...]~~ e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può causare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o la morte (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Da aggiungere a un elenco puntato esistente nella sezione 'Altri medicinali e <denominazione del prodotto>' (ad es., con il sottotitolo "Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale" (o una frase simile) o "Il rischio di effetti indesiderati aumenta se sta assumendo" (o una frase simile).)

Altri medicinali e [denominazione 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 originato a livello dei nervi (dolore neuropatico)

Patologie epatobiliari, pancreatite e disfunzione dello sfintere di Oddi

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Il testo esistente relativo all'avvertenza in questione deve essere sostituito dal seguente testo evidenziato in grassetto e sottolineato come appropriato.

- Paragrafo 4.4

Patologie epatobiliari

La codeina può causare disfunzione e spasmo dello sfintere di Oddi, con conseguente aumento del rischio di sintomatologia livello del tratto biliare e di pancreatite. Pertanto, nei pazienti con pancreatite e malattie del tratto biliare, codeina/ibuprofene deve essere somministrato con cautela.

- Paragrafo 4.8

Se le reazioni avverse da farmaci (adverse drug reaction, ADR) “pancreatite” e “disfunzione dello sfintere di Oddi” sono già incluse nel paragrafo 4.8 con un'altra frequenza, va mantenuta la frequenza esistente.

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC), sotto Patologie gastrointestinali, con una frequenza “non nota”:

pancreatite

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC), sotto Patologie epatobiliari, con una frequenza “non nota”:

disfunzione dello sfintere di Oddi

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Il testo esistente relativo all'avvertenza in questione deve essere sostituito dal seguente testo evidenziato in grassetto e sottolineato come appropriato.

Avvertenze e precauzioni

[...]

Contatti il medico se avverte un forte dolore nella parte alta dell'addome che potrebbe irradiarsi al dorso, nausea, vomito o febbre, perché potrebbero essere sintomi associati a infiammazione del pancreas (pancreatite) e al sistema del tratto biliare.

- Paragrafo 4.

Altri possibili effetti indesiderati:

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

Sintomi associati all'infiammazione del pancreas (pancreatite) e al sistema del tratto biliare (un problema che coinvolge una valvola intestinale, chiamato disfunzione dello sfintere di Oddi), ad es., forte dolore nella parte alta dell'addome che potrebbe irradiarsi al dorso, nausea, vomito o febbre.

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 luglio 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	08/09/2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	07/11/2024