

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i)
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(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per codeina/paracetamolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

- a) Alla luce dei dati disponibili in letteratura e delle segnalazioni spontanee sull'**interazione tra oppioidi e gabapentinoidi** (gabapentin e pregabalin), e tenendo conto delle avvertenze esistenti nelle informazioni sul medicinale di altri medicinali contenenti oppioidi, è ritenuto opportuno un aggiornamento del paragrafo 4.5 dell'RCP per riportare le interazioni con i gabapentinoidi.
 - b) Alla luce dei dati disponibili sulla **disfunzione dello sfintere di Oddi** ricavati dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, una relazione causale tra codeina/paracetamolo e disfunzione dello sfintere di Oddi è considerata almeno una possibilità ragionevole. Pertanto, le informazioni sul medicinale devono essere modificate di conseguenza, ed è ritenuto opportuno un aggiornamento dei paragrafi 4.4 e 4.8.
 - c) Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'**iperalgisia**, e tenendo conto delle avvertenze esistenti nelle informazioni sul medicinale di altri medicinali contenenti oppioidi quali codeina, morfina e codeina/ibuprofene, è ritenuto opportuno un aggiornamento del paragrafo 4.4 dell'RCP per mettere in guardia contro il rischio di iperalgesia con codeina.
 - d) Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'**apnea centrale del sonno (CSA)** e di un potenziale effetto di classe degli oppioidi, deve essere modificata un'avvertenza al paragrafo 4.4 per illustrare il rischio di apnea centrale del sonno con codeina.
 - e) Alla luce dei dati disponibili in letteratura sul **rischio di disturbo da uso di oppioidi (OUD)**, e tenendo conto delle avvertenze esistenti nelle informazioni sul medicinale di altri medicinali contenenti oppioidi quali codeina, tramadolo e codeina/ibuprofene, è ritenuto opportuno un aggiornamento dei paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8 dell'RCP per rafforzare l'etichettatura sul rischio di dipendenza da/abuso di farmaci, aggiungendo le conseguenze negative del disturbo da uso di oppioidi e i fattori di rischio identificati in conformità con le diciture già applicate per altri oppioidi, e raccomandando di stabilire una strategia terapeutica prima di iniziare il trattamento con codeina al fine di limitarne la durata.
 - f) Alla luce dei dati disponibili in letteratura e delle segnalazioni spontanee sul rischio di **esposizione accidentale (intossicazione pediatrica)**, il foglio illustrativo deve essere modificato di conseguenza per evidenziare la necessità di conservare il medicinale in un luogo sicuro e protetto.
- Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti codeina/paracetamolo debbano essere modificate di conseguenza.

Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Il paragrafo 2 del foglio illustrativo deve essere aggiornato aggiungendo un'**avvertenza in un riquadro nero** riguardante la natura del medicinale contenente oppioidi e il rischio di dipendenza e assuefazione, in accordo con l'avvertenza recentemente concordata nella procedura di PSUSA per codeina monocomponente (PSUSA/00000843/202501).

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 della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su codeina/paracetamolo il CMDh ritiene che il rapporto

beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) codeina/paracetamolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del(i) medicinale(i) autorizzato(i) a livello nazionale

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

a. Interazione farmacologica con i gabapentinoidi

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

Deve essere aggiunta un'interazione, come indicato di seguito:

Se nel paragrafo 4.5 dell'RCP è già presente una dicitura identica a "L'uso concomitante di <prodotto> con [...] può causare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o la morte.", il nuovo testo proposto (cioè "gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)") può essere aggiunto alla frase esistente. Se tale dicitura non è già presente nel paragrafo 4.5 dell'RCP, la nuova frase proposta può essere aggiunta direttamente dopo qualsiasi dicitura esistente sull'interazione con altri farmaci ad azione centrale che potrebbero determinare un potenziamento degli effetti sul SNC.

Il rimando al paragrafo 4.4 deve essere incluso solo se l'interazione con conseguente effetto additivo sul SNC e depressione respiratoria è stata illustrata anche al paragrafo 4.4. Non è proposta una nuova dicitura per il paragrafo 4.4.

L'uso concomitante di <prodotto> con 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 nel paragrafo "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 simile), o "Il rischio di effetti collaterali aumenta se sta assumendo" (o 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)**

b. Disfunzione dello sfintere di Oddi e patologie epatobiliari

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta un'avvertenza, come indicato di seguito:

La dicitura esistente sull'avvertenza in questione deve essere sostituita dal testo seguente, evidenziato in grassetto e sottolineato a seconda dei casi.

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/paracetamolo deve essere somministrato con cautela.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella SOC Patologie epatobiliari con frequenza "non nota":

Se la reazione avversa "disfunzione dello sfintere di Oddi" è già presente nel paragrafo 4.8 con una frequenza diversa, la frequenza esistente deve essere mantenuta.

disfunzione dello sfintere di Oddi

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

La dicitura esistente sull'avvertenza in questione deve essere sostituita dal testo seguente, evidenziato in grassetto e sottolineato a seconda dei casi.

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)

problema a una valvola nell'intestino (disfunzione dello sfintere di Oddi)

c. Iperalgesia

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Se non è già stata utilizzata una dicitura simile, si raccomandano i seguenti aggiornamenti alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti codeina/paracetamolo:

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 se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi mentre sta <prendendo> <usando> <denominazione del prodotto>

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

d. Disturbi respiratori legati al sonno, inclusa apnea centrale del sonno

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta un'avvertenza, come indicato di seguito:

Il testo seguente deve essere riportato a parte, indipendentemente dalle informazioni già esistenti sulla depressione respiratoria riportate al paragrafo "Rischi associati all'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati."

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.

e. Disturbo da uso di oppioidi (OUD)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

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. 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

Se esiste già un testo che specifica una durata d'uso massima, la dicitura seguente deve essere aggiunta a quel testo, invece di sostituirlo.

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Qualora non sia raggiunto un efficace sollievo dal dolore, si deve consigliare ai pazienti/a chi si prende cura di loro di consultare un medico.

- Paragrafo 4.4

Deve essere modificata un'avvertenza esistente, come indicato di seguito (la dicitura esistente sull'avvertenza in questione deve essere sostituita dal paragrafo seguente, se del caso):

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. 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. È necessario consigliare ai pazienti di contattare il medico, nel caso tali segni si manifestassero.

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 collaterali:

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di [denominazione del prodotto] può causare 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 individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

La dicitura esistente sull'avvertenza in questione deve essere sostituita dal testo seguente, evidenziato in grassetto e sottolineato a seconda dei casi.

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Tolleranza, dipendenza fisica e dipendenza psicologica

<p><u>Questo medicinale contiene codeina che è un medicinale oppioide. Può causare dipendenza e/o assuefazione.</u></p>

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. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con una dose più elevata e una durata d'uso prolungata.

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 <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]

<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 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])

Se esiste già un testo che specifica una durata d'uso massima, la dicitura seguente deve essere aggiunta a quel testo, invece di sostituirlo.

[Denominazione del prodotto] deve essere usato per il periodo più breve necessario a ottenere il sollievo dai sintomi. Se non ottiene un efficace sollievo dal dolore durante il trattamento con il medicinale, si rivolga a un medico.

f. Esposizione accidentale e conservazione in un luogo sicuro e protetto

Foglio illustrativo

- Paragrafo 5.

Dove conservare <denominazione del prodotto>

[...]

Devono essere aggiunte le informazioni seguenti. Se esiste già un testo sulle raccomandazioni per la conservazione (ad es. sulla temperatura o sullo spazio chiuso), aggiungere il nuovo testo direttamente sopra o direttamente sotto le informazioni esistenti, a seconda dei casi.

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.

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 novembre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	28 dicembre 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26 febbraio 2026