

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru buclizină/ codeină/ paracetamol, acid acetilsalicilic/codeină/paracetamol, cafeină/ codeină/ paracetamol, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

- a) Având în vedere datele disponibile din literatură și rapoartele spontane privind riscul de tulburare asociată utilizării opioidelor, existența unui mecanism de acțiune plauzibil și atenționările deja existente în informațiile despre medicament ale altor medicamente care conțin opioide, este justificată actualizarea punctelor 4.2, 4.4 și 4.8 din RCP, pentru a consolida informațiile privind riscul de dependență/abuz medicamentos, prin adăugarea consecințelor negative ale tulburării asociate utilizării opioidelor și a factorilor de risc, precum și pentru a limita durata tratamentului.
- b) Având în vedere datele disponibile privind riscul de hiperalgezie și atenționările existente în informațiile despre medicament pentru alte medicamente care conțin opioide, se consideră justificată actualizarea punctului 4.4 din RCP pentru a avertiza asupra riscului de hiperalgezie asociat codeinei.
- c) Având în vedere datele disponibile privind riscul de apnee în somn de tip central și un posibil efect de clasă al opioidelor, este necesară adăugarea unei atenționări la punctul 4.4 din RCP pentru a descrie riscul de apnee în somn de tip central asociat codeinei.
- d) Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind interacțiunea dintre opioide și gabapentinoide (gabapentină și pregabalină) și atenționările existente în informațiile despre medicament ale altor medicamente care conțin opioide, este justificată actualizarea punctului 4.5 din RCP pentru a reflecta interacțiunile cu gabapentinoidele.
- e) Având în vedere rapoartele de caz după punerea pe piață și datele din literatura de specialitate disponibile pentru codeină, o relație cauzală între combinațiile cu doză fixă și pancreatită/disfuncție a sfincterului Oddi este considerată cel puțin o posibilitate rezonabilă, prin urmare punctul 4.8 din RCP trebuie actualizat corespunzător, împreună cu includerea unei atenționări la punctul 4.4.
- f) Având în vedere rapoartele de caz după punerea pe piață disponibile privind riscurile de expunere accidentală (intoxicație pediatrică), prospectul trebuie modificat corespunzător pentru a evidenția necesitatea păstrării medicamentului într-un loc sigur și securizat.

PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament ale medicamentelor care conțin buclizină/codeină/paracetamol, cafeină/codeină/paracetamol trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru uclizină/codeină/paracetamol, acid acetilsalicilic/codeină/paracetamol, cafeină/codeină/paracetamol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin buclizină/codeină/paracetamol, acid acetilsalicilic/codeină/paracetamol, cafeină/codeină/paracetamol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul autorizat
/medicamentele autorizate la nivel național**

<Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este ~~tăiat~~)>

Tulburare asociată consumului de opioide

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

- Pct. 4.2

Mod de administrare

.....

Obiectivele tratamentului și întreruperea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului cu [denumirea produsului], trebuie stabilită împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata tratamentului și obiectivele tratamentului, precum și un plan pentru încetarea tratamentului, în conformitate cu ghidurile privind abordarea terapeutică a durerii. Pe durata tratamentului, medicul trebuie să mențină contacte frecvente cu pacientul pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, oportunitatea întreruperii acestuia și ajustarea dozelor, dacă este necesar. Atunci când pacientul nu mai necesită tratament cu codeină, poate fi recomandată reducerea treptată a dozei, pentru a preveni apariția simptomelor de sevraj. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, a toleranței și a progresiei bolii de bază (vezi pct. 4.4).

Durata tratamentului

Următorul text trebuie adăugat cu privire la durata tratamentului. În cazul în care există o formulare mai strictă care specifică durata maximă a tratamentului, aceasta trebuie menținută.

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, iar în cazul în care nu se obține o ameliorare eficientă a durerii, pacientii/apartinătorii trebuie sfătuiți să solicite opinia unui medic.

- Pct. 4.4

Atenționarea existentă trebuie modificată după cum urmează (formularea existentă a atenționării vizate trebuie înlocuită cu paragraful de mai jos, după caz, cu excepția oricăror atenționări suplimentare aprobate pentru acest risc, de exemplu privind rezultate clinice grave, care trebuie păstrate.)

Toleranță și tulburare asociată consumului de opioide (abuz și dependență)

Toleranța, dependența fizică și psihică, precum și tulburarea asociată utilizării opioidelor (TCO) se pot dezvolta în urma administrării repetate de opioide, precum [denumirea produsului]. Utilizarea repetată a [denumirea produsului] poate duce la apariția TCO. O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu opioide pot crește riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea greșită deliberată a [denumirea produsului] poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (inclusiv tulburarea asociată consumului de alcool), la fumătorii activi sau la

pacienții cu antecedente personale de alte tulburări psihice (de exemplu depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de începerea tratamentului cu [denumirea produsului] și în timpul tratamentului, obiectivele tratamentului și un plan de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). De asemenea, înainte de începerea tratamentului și în timpul acestuia, pacientul trebuie informat cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții vor avea nevoie de monitorizare pentru a observa semne ale comportamentului specific dependenților de anumite substanțe (de exemplu, dacă solicită prea devreme rezerve noi). Aceasta include evaluarea medicamentelor opioide și a medicamentelor psihoactive administrate concomitent (cum ar fi benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie avută în vedere consultarea unui specialist în dependență

- Pct. 4.8

Următorul paragraf trebuie adăugat sub tabelul sau descrierea care rezumă reacțiile adverse:

Dependența medicamentoasă

Utilizarea repetată a [denumirea produsului] poate duce la dependență medicamentoasă, chiar și la doze terapeutice. Riscul de apariție a dependentei medicamentoase poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doză și de durata tratamentului cu opioide (vezi pct. 4.4).

Prospect

Formulara existentă a atenționării vizate trebuie înlocuită cu următorul text, evidențiat cu caractere îngroșate și subliniate, după caz.

- Pct. 2

Atenționări și precauții

Toleranță, dependență și adicție

Acest medicament conține codeină, care este un medicament opioid. Acesta poate provoca dependență și/sau adicție.

Utilizarea repetată a opioidelor poate duce la scăderea eficacității medicamentului (organismul se obișnuiește cu acesta, situație cunoscută sub denumirea de toleranță). Utilizarea repetată a [denumirea produsului] poate duce, de asemenea, la dependență, abuz și adicție, ceea ce poate duce la supradozaj, care vă poate pune viața în pericol. Riscul apariției acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și a duratei mai lungi de utilizare.

Dependența sau adicția vă poate face să simțiți că nu mai țineți sub control cantitatea de medicament pe care trebuie să o luați sau frecvența cu care trebuie să luați medicamentul.

Riscul de a deveni dependent sau de a dezvolta adicție variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent sau de a dezvolta adicție la [denumirea produsului] dacă:

- dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(ți) abuzat vreodată sau a(ți) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („adicție”);
- sunteți fumător;
- ați avut vreodată probleme legate de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timpul utilizării [denumirea produsului], acestea ar putea indica faptul că ați devenit dependent sau ați dezvoltat adicție:

- **simțiți nevoia să luați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră;**
- **simțiți nevoia să luați doze mai mari decât doza recomandată;**
- **simțiți nevoia să continuați să luați medicamentul, chiar dacă acesta nu vă ajută să vă ameliorați durerea;**
- **utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a rămâne calm” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”;**
- **ați încercat în mod repetat și fără succes să renunțați la acest medicament sau să controlați utilizarea acestuia;**
- **când încetați să luați medicamentul vă simțiți rău și vă simțiți mai bine dacă îl luați din nou („efecte de sevraj”)**

Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună opțiune de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv momentul potrivit pentru întreruperea administrării și modul de întrerupere în siguranță (vezi pct. 3 „Dacă încetați să luați [denumirea produsului]”).

- Pct. 3

3. Cum să luați [denumirea produsului]

<Luați> <Utilizați> întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul <sau farmacistul>. Discutați cu medicul <sau> <farmacistul> dacă nu sunteți sigur.

<Doza recomandată este...>

Înainte de începerea tratamentului și în mod regulat pe în timpul acestuia, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră cu privire la ce vă puteți aștepta de la utilizarea [denumirea produsului], când și pentru cât timp trebuie să îl luați, când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, precum și când este necesară întreruperea utilizării (vezi și „Dacă încetați să luați [denumirea produsului]”).

Următorul text trebuie adăugat cu privire la durata tratamentului. În cazul în care există o formulare mai strictă care specifică durata maximă a tratamentului, aceasta trebuie menținută.

[Denumirea produsului] trebuie utilizat pentru cea mai scurtă perioadă necesară pentru ameliorarea simptomelor. Dacă nu se obține o ameliorare eficientă a durerii în timpul administrării medicamentului, trebuie să solicitați sfatul unui medic.

Hiperalgezie

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Dacă o formulare similară nu este deja implementată, se recomandă următoarele actualizări ale informațiilor:

Ca și în cazul altor opioide, în situația unui control insuficient al durerii ca răspuns la o creștere a dozei de codeină, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei induse de opioide. Poate fi indicată reducerea dozei sau reevaluarea tratamentului.

Prospect

- Pct. 2

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timpul <administrării> <utilizării> [denumirea produsului]:

- **resimțiți durere sau o sensibilitate crescută la durere (hiperalgezie), care nu răspunde la administrarea unei doze mai mari de medicament.**

Apnee în somn de tip central

Dacă o formulare similară nu este deja implementată, se recomandă următoarele actualizări ale informațiilor:

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Tulburări respiratorii în timpul somnului

Opioidele pot cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn de tip central (CSA) și hipoxemie legată de somn. Utilizarea opioidelor crește riscul de CSA într-un mod dependent de doză. La pacienții care prezintă CSA, trebuie luată în considerare reducerea dozei totale de opioide.

Prospect

- Pct. 2

Atenționări și precauții

Tulburări respiratorii în timpul somnului

[Denumirea produsului] poate cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, cum ar fi apneea în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie asociată somnului (nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezirea în timpul nopții din cauza dificultăților la respirație, dificultăți în a menține somnul neîntrerupt sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau o altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o reducere a dozei.

Interacțiuni medicamentoase cu gabapentinoidele

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

Următoarea interacțiune trebuie adăugată:

Dacă o formulare identică este deja inclusă la pct. 4.5 din RCP, sub forma: „Utilizarea concomitentă a <produsului> cu [...], poate determina deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces...”, noul text propus (și anume: „gabapentinoide (gabapentină și pregabalină)”) poate fi adăugat la propoziția existentă. Dacă această formulare nu este deja inclusă la pct. 4.5 din RCP, noua propoziție propusă poate fi adăugată direct după orice text existent referitor la interacțiunea cu alte medicamente cu acțiune centrală care pot determina potențarea efectelor asupra sistemului nervos central (SNC).

Trimiterea la pct. 4.4 trebuie inclusă numai în cazul în care interacțiunea care determină efecte aditive asupra SNC și deprimare respiratorie este descrisă și la pct. 4.4. Nu se propune introducerea unui nou text pentru pct. 4.4.

Utilizarea concomitentă a <denumirea produsului> cu gabapentinoide (gabapentină și pregabalină) poate determina deprimare respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces (vezi pct. 4.4).

Prospect

- Pct. 2

A se adăuga la o listă existentă de tip bullet point în secțiunea „Alte medicamente și <denumirea produsului>” (de exemplu, sub subtitlul „Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente” (sau o formulare similară) sau „Riscul de reacții adverse crește dacă luați” (sau o formulare similară)).

Alte medicamente și <denumirea produsului>

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente.

- **gabapentină sau pregabalin pentru tratarea epilepsiei și a durerii cauzate de probleme la nivelul nervilor (durere neuropatică)**

Disfuncția sfincterului Oddi și tulburări hepatobiliare

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

Trebuie adăugată următoarea atenționare:

Formularea existentă a atenționării în cauză trebuie înlocuită cu textul următor, evidențiat cu caractere îngroșate și subliniat, după caz.

Tulburări hepatobiliare

Codeina poate cauza disfuncția și spasmul sfincterului Oddi, crescând riscul de apariție a simptomelor la nivelul tractului biliar și al pancreatitei. Prin urmare, <denumirea produsului> trebuie administrat cu precauție la pacienții cu pancreatită și cu afecțiuni ale tractului biliar.

- Pct.4.8

În cazul în care reacțiile adverse „pancreatită” și „disfuncție a sfincterului Oddi” sunt deja incluse la pct. 4.8 cu o altă frecvență, frecvența existentă trebuie menținută.

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată sub clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) „Tulburări gastro-intestinale, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”:

pancreatită

sau, în cazul în care pancreatita este deja menționată în legătură cu pacienții cu antecedente de colecistectomie:

pancreatită, inclusiv pancreatită acută, la pacienții cu antecedente de colecistectomie

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată sub ASO Tulburări hepatobiliare, cu frecvența „cu frecvență necunoscută”:

disfuncție a sfincterului Oddi

Prospect

- Pct. 2

Formularea existentă a atenționării în cauză trebuie înlocuită cu textul următor, evidențiat cu caractere îngroșate și subliniat, după caz.

Atenționări și precauții

[...]

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă simțiți dureri severe la nivelul abdomenului superior, care ar putea să radieze spre spate, greață, vărsături sau febră, deoarece acestea ar putea fi simptome asociate cu inflamația pancreasului (pancreatită) și a sistemului tractului biliar.

- Pct. 4

Alte reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi exprimată din datele disponibile)

Simptome asociate cu inflamația pancreasului (pancreatită) și a tractului biliar (o afecțiune care implică o valvă de la nivelul intestinelor, cunoscută sub denumirea de disfuncție a sfincterului Oddi), de exemplu durere severă la nivelul abdomenului superior, care poate să radieze spre spate, greață, vărsături sau febră.

Expunere accidentală și păstrare în condiții de siguranță

Prospect

- Pct. 5

Cum se păstrează <denumirea produsului>

[...]

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane. Acesta poate cauza efecte dăunătoare grave și poate fi letal pentru persoanele pentru care nu a fost indicat.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Martie 2026
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	10 Mai 2026
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	9 Iulie 2026