

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 cafeină/codeină/paracetamol/propifenazonă, acid acetilsalicilic/cafeină/codeină/paracetamol, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind **riscul de tulburări asociate consumului de opioide (TCO)** din literatura de specialitate și din raportările spontane și ținând cont de atenționările existente în alte informații referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin opioide, se justifică actualizarea punctelor 4.2, 4.4 și 4.8 din RCP pentru a consolida informațiile privind riscul de dependență de medicamente/abuz de medicamente prin adăugarea consecințelor negative ale tulburării asociate consumului de opioide și a factorilor de risc identificați, conform formulărilor deja puse în aplicare pentru alte opioide și pentru a limita durata tratamentului.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind **apneea în somn de tip central (CSA)** și potențialul efect de clasă al opioidelor, la punctul 4.4 trebuie modificată o atenționare pentru a descrie riscul de apnee în somn de tip central asociat cu codeina.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind **hiperalgezia**, se consideră justificată actualizarea punctului 4.4 din RCP pentru a avertiza cu privire la riscul de hiperalgezie asociat cu codeina.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind interacțiunea dintre opioide și gabapentinoide (gabapentină și pregabalin) și ținând seama de atenționările existente în alte informații referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin opioide, se justifică actualizarea punctului 4.5 din RCP pentru a reflecta **interacțiunile cu gabapentinoide**.

Având în vedere rapoartele de caz ulterioare punerii pe piață disponibile și datele din literatura de specialitate privind codeina, se consideră că existența unei legături cauzale între combinațiile în doză fixă și **pancreatita/disfuncția sfincterului Oddi** este o posibilitate cel puțin plauzibilă, iar punctul 4.8 din RCP trebuie actualizat în consecință, împreună cu o atenționare la punctul 4.4.

Având în vedere rapoartele de caz ulterioare punerii pe piață disponibile și datele din literatura de specialitate privind acidul acetilsalicilic, se consideră că existența unei legături cauzale între combinațiile în doză fixă care conțin acid acetilsalicilic și **sindromul Kounis** este o posibilitate cel puțin plauzibilă, iar punctul 4.8 din RCP trebuie actualizat în consecință, împreună cu o atenționare la punctul 4.4.

Având în vedere rapoartele de caz ulterioare punerii pe piață disponibile cu privire la riscurile de **expunere accidentală (intoxicație pediatrică)**, prospectul trebuie modificat în consecință, pentru a evidenția necesitatea de a păstra medicamentul într-un loc sigur și securizat.

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

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru cafeină/codeină/paracetamol/propifenazonă, acid acetilsalicilic/cafeină/codeină/paracetamol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin cafeină/codeină/paracetamol/propifenazonă, acid acetilsalicilic/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/medicamentele autorizat/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)

Tulburări asociate consumului de opioide

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.2

Mod de administrare

...

Obiectivele și oprirea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului cu [denumirea medicamentului], trebuie convenite împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata și obiectivele tratamentului, precum și un plan de terminare a tratamentului, în conformitate cu ghidurile de abordare terapeutică a durerii. În timpul tratamentului trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitate continuării tratamentului, pentru a lua în considerare oprirea lui și a ajusta dozele, dacă este nevoie. Când pacientul nu mai necesită terapia cu codeină, poate fi recomandabil să se micșoreze treptat doza, pentru a preveni simptomele de sevraj. În lipsa unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii preexistente (vezi pct. 4.4).

Durata tratamentului

În cazul în care există un text care specifică o durată maximă de utilizare, la acesta trebuie adăugată următoarea formulare, în loc să o înlocuiască.

[Denumirea medicamentului] nu trebuie utilizat mai mult decât este necesar.

- Punctul 4.4

Atenționarea existentă trebuie modificată după cum urmează (formularea existentă în atenționarea respectivă trebuie înlocuită cu următorul paragraf, după caz):

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

După administrarea repetată de opioide, cum ar fi [denumirea medicamentului], se pot dezvolta tolerantă, dependentă fizică și psihică și tulburare asociată consumului de opioide (TCO). Utilizarea repetată de [denumirea medicamentului] poate duce la tulburare asociată consumului de opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu medicamente opioide pot mări riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea gresită deliberată a [denumirea medicamentului] 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 medicamentului] și în timpul tratamentului, trebuie convenite cu pacientul obiectivele tratamentului și un plan de oprire (vezi pct. 4.2). Înaintea și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat și cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

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

- Punctul 4.8

Sub tabelul sau descrierea care rezumă reacțiile adverse trebuie adăugat următorul paragraf:

Dependenta de medicamente

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

Prospect

Formularea existentă în atenționarea vizată trebuie înlocuită cu textul de mai jos, evidențiat cu caractere aldine și subliniat, după caz.

- Punctul 2

Atenționări și precauții

Toleranță, dependență și adicție

<u>Acest medicament conține codeină, care este un medicament opioid. Poate cauza dependență și/sau adicție.</u>
--

Consumul repetat de opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (organismul se obișnuiește cu el, situație cunoscută sub denumirea de toleranță). Utilizarea repetată de [denumirea medicamentului] poate duce și la dependență, abuz și adicție, care pot determina supradozaj, care vă poate pune viața în pericol. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și a duratei de utilizare.

Dependenta 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 variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent de [denumirea medicamentului] dacă:

- dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră a(tî) abuzat vreodată sau a(tî) fost dependent de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependență”);

- sunteți fumător;

- ați avut vreodată probleme 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 manifestări în timpul administrării de [denumirea medicamentului], ar putea fi un semn că ați devenit dependent:

- simțiți nevoia să luați medicamentul pe o durată mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră;

- **simtiti nevoia să luați mai mult decât doza recomandată;**
- **este posibil să simțiți că trebuie să continuați să luați medicamentul, chiar și atunci când nu vă ajută la ameliorarea <durerii> <sau> <febrei>;**
- **utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „ca să rămâneți calm” sau „ca să vă ajute să dormiți”;**
- **ați încercat în mod repetat și fără succes să renunțați la acest medicament sau să controlați utilizarea lui;**
- **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 manifestări, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună cale de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv momentul potrivit pentru a opri tratamentul și modul în care trebuie oprit în siguranță (vezi punctul 3, Dacă încetați să utilizați [denumirea medicamentului]).

- Punctul 3

3. Cum să luați [denumirea medicamentului]

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

<Doza recomandată este de ...>

Înainte de începerea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre ceea ce vă puteți aștepta de la utilizarea [denumirea medicamentului], când și cât timp trebuie să-l luați, când să vă adresați medicului dumneavoastră, precum și când trebuie să opriți utilizarea (vezi și Dacă încetați să luați [denumirea medicamentului]).

În cazul în care există un text care specifică o durată maximă de utilizare, la acesta trebuie adăugată următoarea formulare, în loc să o înlocuiască.

[Denumirea medicamentului] se va utiliza pe cea mai scurtă durată necesară pentru a ameliora simptomele.

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

Apnee în somn de tip central

Dacă o formulare similară nu este deja pusă în aplicare, se recomandă următoarele modificări ale informațiilor referitoare la medicament pentru combinațiile în doză fixă care conțin codeină (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Tulburări respiratorii asociate somnului

Opioidele pot cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn de tip central (ASC) și hipoxemie legată de somn. Consumul de opioide mărește riscul de ASC, în funcție de doză. La pacienții care se confruntă cu ASC, se va lua în considerare reducerea dozei totale de opioide.

Prospect

- Punctul 2

Atenționări și precauții

Tulburări respiratorii asociate somnului

[denumirea medicamentului] poate cauza tulburări respiratorii asociate somnului, de exemplu apnee de 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, trezire în timpul nopții din cauza dificultăților la respirație, dificultăți în a menține somnul neîntrerupt sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o reducere a dozei.

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

Hiperalgizie

Dacă o formulare similară nu este deja pusă în aplicare, se recomandă următoarele modificări ale informațiilor referitoare la medicament pentru combinațiile în doză fixă care conțin codeină (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat).

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Ca și în cazul altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de codeină, trebuie luată în considerare posibilitatea hiperalgiziei induse de opioide. Poate fi indicată o reducere a dozei sau o evaluare a tratamentului.

Prospect

- Punctul 2

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră <sau> <farmacistului> <sau asistentei medicale> dacă aveți oricare din următoarele simptome în timp ce <luați> <utilizați> [denumirea produsului]:

aveți durere sau sensibilitate crescută la durere (hiperalgie), care nu răspunde la o doză mai mare de medicament.

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

Interacțiuni cu gabapentinoine

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.5

Trebuie adăugată o interacțiune, după cum urmează: Dacă o formulare identică este deja inclusă la punctul 4.5 din RCP, deoarece „Utilizarea concomitentă a < medicamentului > împreună cu [...] poate duce la detresă respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces.”, noul text propus [și anume „gabapentinoine (gabapentină și pregabalin)”] poate fi adăugat la propoziția existentă. Dacă o formulare identică cu cea din fraza anterioară nu este deja inclusă la punctul 4.5 din RCP, noua propoziție propusă poate fi adăugată direct după orice formulare existentă privind interacțiunea cu alte medicamente cu acțiune centrală, care ar putea duce la potențarea efectelor la nivelul sistemului nervos central [de exemplu, direct după „În cazul utilizării concomitente a <denumirea medicamentului> și a altor medicamente cu acțiune centrală, inclusiv a alcoolului, trebuie luată în considerare potențarea efectelor asupra sistemului nervos central (vezi pct. 4.8)”].

Utilizarea concomitentă a <medicamentului> cu alte depresoare ale sistemului nervos central [...] și gabapentinoine (gabapentină și pregabalin) poate cauza detresă respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces (vezi pct. 4.4).

Prospect

- Punctul 2

A se adăuga la lista existentă de la secțiunea „<denumirea medicamentului> împreună cu alte medicamente” [de exemplu, cu subtitlul „Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament” (sau similar) sau „Riscul de reacții adverse crește dacă luați” (sau similar).]

[Denumirea medicamentului] împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

Gabapentină sau pregabalin pentru tratarea epilepsiei sau a durerii cauzate de probleme la nivelul nervilor (durere neuropatică)

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

Pancreatită și disfuncție a sfincterului Oddi

Rezumatul caracteristicilor produsului

Formulara existentă în atenționarea vizată trebuie înlocuită cu textul de mai jos, evidențiat cu caractere aldine și subliniat, după caz.

- Punctul 4.4

Tulburări hepatobiliare

Codeina poate cauza disfuncție și spasm al sfincterului Oddi, măbind astfel riscul de simptome ale afecțiunilor tractului biliar și de pancreatită. Prin urmare, medicamentele care conțin codeină trebuie administrate cu precauție la pacienții cu pancreatită și boli ale tractului biliar.

- Punctul 4.8

Dacă reacțiile adverse „pancreatită” și „disfuncție a sfincterului Oddi” sunt deja incluse la punctul 4.8 cu altă frecvență, trebuie păstrată frecvența existentă.

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO), la Tulburări gastro-intestinale cu frecvență necunoscută:

pancreatită

sau pentru combinațiile în doză fixă pentru care pancreatita este deja menționată:

„pancreatită, **inclusiv pancreatită** acută la pacienții la care s-a efectuat colecistectomie”

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în ASO la punctul Tulburări hepatobiliare, cu frecvență necunoscută:

disfuncție a sfincterului Oddi

Prospect

- Punctul 2

Formularea existentă în atenționarea vizată trebuie înlocuită cu textul de mai jos, evidențiat cu caractere aldine și subliniat, după caz.

Atenționări și precauții

[...]

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

- Punctul 4.

Alte reacții adverse posibile:

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

Simptome asociate cu inflamația pancreasului (pancreatită) și a sistemului tractului biliar (o problemă care afectează o valvă din intestine, numită disfuncție a sfincterului Oddi), de exemplu durere severă la nivelul abdomenului superior, care poate să radieze spre spate, greață, vărsături sau febră.

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

Sindrom Kounis

Dacă o formulare similară nu este deja pusă în aplicare, se recomandă următoarele modificări ale informațiilor referitoare la medicament pentru combinațiile în doză fixă care conțin acid acetilsalicilic (textul nou este **subliniat și îngrosat, iar** textul șters este tăiat).

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

(...)

S-au raportat cazuri de sindrom Kounis la pacienții tratați cu medicamente care conțin acid acetilsalicilic. Sindromul Kounis este definit ca simptome cardiovasculare secundare unei reacții alergice sau de hipersensibilitate asociate cu constricția arterelor coronariene și care pot duce la infarct miocardic.

- Punctul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în ASO la „Tulburări cardiace”, cu frecvență necunoscută:

sindrom Kounis

Prospect

- Punctul 2

Atenționări și precauții

Ce trebuie să știți înainte să luați [denumirea medicamentului]

S-au raportat semne de reacție alergică la acest medicament, inclusiv probleme la respirație, umflare a feței și a zonei gâtului (angioedem), durere în piept asociată cu acidul acetilsalicilic. Oprite imediat tratamentul cu [denumirea medicamentului] și adresati-vă imediat medicului dumneavoastră sau serviciilor de urgență medicală dacă observați oricare dintre aceste semne.

- Punctul 4

Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

durere în piept, care poate fi semnul unei reacții alergice potențial grave, numită sindrom Kounis.

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

Expunerea accidentală și păstrarea într-un loc sigur și securizat

Prospect

- Punctul 5.

Unde trebuie să păstrați <denumirea medicamentului>

[...]

Trebuie adăugate următoarele informații. Dacă există un text referitor la recomandările de păstrare (de

exemplu, în ceea ce privește temperatura sau spațiul de păstrare), adăugați textul nou direct deasupra informațiilor existente sau direct sub acestea, după caz.

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane. Poate cauza vătămări grave și poate fi letal pentru oameni, dacă nu le este destinat.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din ianuarie 2026
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	15 martie 2026
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	14 mai 2026