

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 codeină, concluziile științifice sunt următoarele:

- a) Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind **riscul de TCO** și ținând cont de atenționările existente în alte informații referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin opioide, de exemplu tramadol și codeină/ibuprofen, 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 în conformitate cu formulările deja puse în aplicare pentru alte opioide și prin recomandarea de a stabili o strategie privind medicamentele înainte de începerea tratamentului cu codeină pentru a limita durata tratamentului. Formularea privind stabilirea strategiei de tratament nu este considerată relevantă pentru medicamentele indicate doar pentru tuse, din cauza naturii autolimitative a afecțiunii și a posibilității mai reduse de utilizare prelungită.
- b) 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.
- c) 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 în asociere cu codeina.
- d) Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind interacțiunea dintre opioide și gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) 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 gabapentinoizii**.
- e) Având în vedere datele disponibile privind **pancreatita și disfuncția sfincterului lui Oddi** din literatura de specialitate și din rapoartele spontane, inclusiv, în unele cazuri, legătură temporală apropiată, și luând în considerare un mecanism de acțiune plauzibil, legătura de cauzalitate între codeină și pancreatită/disfuncția sfincterului lui Oddi este considerată o posibilitate cel puțin rezonabilă. Prin urmare, informațiile referitoare la medicament trebuie modificate în consecință și este necesară actualizarea punctelor 4.4 și 4.8.
- f) 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.

Prospectul se actualizează în consecință.

Actualizarea prospectului pentru pacient, punctul 2, pentru a adăuga o **atenționare în chenar negru** cu privire la natura produsului care conține opioide și la riscul de dependență și adicție (toate produsele).

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 codeină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin codeină 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 utilizării de opioide

[pentru medicamentele cu indicație numai pentru tuse]

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.2

Mod de administrare

...

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 ar trebui utilizat mai mult decât este necesar.

- Pct. 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 dependentă)

După administrarea repetată de opioide, cum este [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 de tratament cu medicamente opioide pot mări riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea greșită deliberată a [denumirea medicamentului] poate duce la supradoză 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 fumători activi sau la pacienți cu antecedente personale de alte tulburări psihice (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Pacientul trebuie informat cu privire la riscurile și semnele asociate cu TCO, așa cum sunt prezentate în prospect. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie să se adreseze medicului.

În cazul pacienților care prezintă semne și simptome de TCO și/sau comportament de căutare de medicamente, pot fi necesare revizuirea concomitentă a opioidelor și a medicamentelor psihoactive (de exemplu benzodiazepinele) și consultarea unui specialist în probleme de adicție.

- Pct. 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 dependentă de medicament, chiar și în doze terapeutice. Riscul de dependentă 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

Tolerantă, dependentă și adicție

Acest medicament conține codeină, care este un medicament opioid. Poate cauza dependentă și/sau adicție.

Consumul repetat de opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (organismul se obișnuiește cu el, situație cunoscută sub denumirea de tolerantă). Utilizarea repetată de [denumirea medicamentului] poate duce și la dependentă, abuz și adicție, ceea ce poate duce la un 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(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependentă”);**
- sunteți fumător;**
- ați avut vreodată tulburări 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 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;**
- simțiți 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 tusei;**
- 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 semne, 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.>

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 pentru cea mai scurtă durată necesară pentru a ameliora simptomele.

Tulburări asociate consumului de opioide

[pentru toate celelalte medicamente]

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 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 nevoia de a continua tratamentul, pentru a lua în considerare oprirea acestuia și a ajusta dozele, dacă este necesar. Dacă pacientul nu mai necesită tratament cu codeină, se recomandă reducerea treptată a dozei pentru a preveni simptomele de sevraj. În lipsa unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii subiacente (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 ar trebui utilizat mai mult decât este necesar.

- Pct. 4.4

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

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

După administrarea repetată de opioide, cum este denumirea medicamentului, se pot dezvolta toleranță, dependență fizică și psihologică și tulburare asociată consumului de opioide (TCO). Utilizarea repetată de [denumirea produsului] 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). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat și cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie să se adreseze medicului.

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

- Pct. 4.8

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

Dependența 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 acesta, situație cunoscută sub denumirea de toleranță). Utilizarea repetată de [denumirea medicamentului] poate duce și la dependență, abuz și adicție, ceea ce poate duce la o supradozare care vă poate pune viața în pericol. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și duratei 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 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(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependentă”);

- 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 semne 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;

- simțiți 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> <tusei>;

- 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 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 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]).

- Secțiunea 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.>

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 îl luați, când să vă adresați medicului dumneavoastră, precum și când trebuie să opriți utilizarea (vezi, de asemenea, 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.

Apnee în somn de tip central

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

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. Consumul de opioide mărește riscul de CSA, independent de doză. La pacienții care se confruntă cu CSA, luați în considerare reducerea dozei totale de opioide.

Prospect

- Punctul 2

Atenționări și precauții

Tulburări respiratorii în timpul somnului

[denumirea medicamentului] poate cauza tulburări respiratorii asociate somnului, cum ar fi 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, trezirea în timpul nopții din cauza dificultăților de 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.

Hiperalgezie

Dacă o formulare similară nu este deja pusă în aplicare, se recomandă următoarele modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin codeină, indicate în tratamentul durerii (textul nou este **subliniat și îngrosat, iar** textul șters este tăiat).

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 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 hiperalgeziei 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 medicamentului]:

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

Interacțiuni cu gabapentinoizi

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

Trebuie adăugată o interacțiune, după cum urmează: În cazul în care o formulare identică este deja inclusă la pct. 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 „gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină)”] poate fi adăugat la propoziția existentă. Dacă o formulare identică cu cea din fraza anterioară nu este deja inclusă la pct. 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 deprimante ale sistemului nervos central [...] și gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) 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 alte medicamente.

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

Tulburări hepatobiliare, pancreatită și disfuncție a sfincterului lui Oddi

Rezumatul caracteristicilor produsului

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

- Pct. 4.4

Tulburări hepatobiliare

Codeina poate cauza disfuncția și spasmul sfincterului lui Oddi, mărin­d astfel riscul de simptome ale afecțiunilor tractului biliar și de pancreatită. Prin urmare, codeina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu pancreatită și boli ale tractului biliar.

- Pct. 4.8

Dacă reacțiile adverse „pancreatită” și „disfuncția sfincterului lui 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

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

disfuncția sfincterului lui 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 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.

- 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 lui Oddi), de exemplu durere severă la nivelul abdomenului superior care poate să radieze spre spate, greață, vărsături sau febră.

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. Acesta poate cauza vătămări grave și poate fi letal pentru oameni atunci când nu a fost indicat acestora.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din octombrie 2025
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	30 noiembrie 2025
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	29 ianuarie 2026