

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/ibuprofen, concluziile științifice sunt următoarele:

- Având în vedere rapoartele de caz disponibile după punerea pe piață și datele din literatura de specialitate privind **riscul de dependență/abuz de medicamente** și ținând seama de atenționările existente în alte informații referitoare la medicamente care conțin opioace, cum ar fi tramadolul, se justifică o actualizare a pct. 4.2, 4.4 și 4.8 din RCP pentru a consolida etichetarea privind riscul de dependență/abuz de medicamente prin adăugarea consecințelor negative ale tulburării legate de consumul de opioide și a factorilor de risc identificați în conformitate cu formulările deja puse în aplicare pentru alte opioide și recomandarea stabilirii strategiei privind medicamentele înainte de începerea tratamentului cu codeină, pentru a limita durata tratamentului.
- Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind **apneea în somn centrală (ASC)** și un efect potențial de clasă al opioidelor, la pct. 4.4 trebuie modificată o atenționare pentru a descrie riscul de apnee în somn de tip central asociat codeinei.
- Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind **hiperalgezia**, se consideră justificată o actualizare a pct. 4.4 din RCP pentru a avertiza cu privire la riscul de hiperalgezie asociat codeinei.
- Având în vedere rapoartele de caz disponibile după punerea pe piață și datele din literatura de specialitate pentru ibuprofen, o relație de cauzalitate între codeină/ibuprofen și **sindromul Kounis** este considerată cel puțin o posibilitate rezonabilă, iar pct. 4.8 din RCP trebuie actualizat în consecință, împreună cu o atenționare la pct. 4.4.
- Având în vedere rapoartele de caz disponibile după punerea pe piață privind riscurile de **intoxicație în rândul copiilor și adolescenților**, prospectul trebuie modificat în consecință pentru a sublinia necesitatea păstrării combinațiilor în doză fixă într-un loc sigur.
- Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind interacțiunea dintre opioide și gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) și luând în considerare atenționările existente în alte informații referitoare la medicamente care conțin opioide, este justificată o actualizare a pct. 4.5 din RCP pentru a reflecta **interacțiunile cu gabapentinoizii**.
- Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind **pancreatita/disfuncția sfincterului Oddi** și raportările spontane, inclusiv, în unele cazuri, o relație temporală strânsă și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, o relație de cauzalitate între codeină și pancreatită/disfuncția sfincterului Oddi este considerată cel puțin o posibilitate rezonabilă, iar informațiile referitoare la medicament 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 autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

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

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizăției/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 îngroșat, iar textul șters este ~~tăiat~~)>

Tulburări legate de consumul de opioide

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.2

Următoarea mențiune <în caz de prescripție medicală> este aplicabilă în cazul în care combinația în doză fixă poate fi disponibilă fără prescripție medicală.

Mod de administrare

...

Obiectivele și întreruperea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu [denumirea medicamentului], o strategie de tratament care să includă durata și obiectivele tratamentului și un plan pentru încheierea tratamentului trebuie convenite împreună cu pacientul, în conformitate cu ghidurile privind abordarea terapeutică a durerii. În timpul tratamentului <în cazul prescrierii>, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, pentru a lua în considerare întreruperea tratamentului și pentru a ajusta dozele, dacă este necesar. Atunci când un pacient nu mai necesită tratament cu codeină, poate fi recomandabil să se reducă treptat doza, pentru a preveni simptomele de sevraj. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, a toleranței și a progresiei afecțiunii preexistente (vezi pct. 4.4).

Durata tratamentului

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

- Pct. 4.4

Atenționarea existentă trebuie modificată după cum urmează (trebuie să se țină seama de formularea existentă privind atenționarea în cauză):

Toleranța și tulburarea legată de utilizarea de opioide (abuz și dependență)

Toleranța, dependența fizică și psihologică și tulburarea legată de utilizarea de opioide (TUO) se pot dezvolta după administrarea repetată de opioide, precum [denumirea medicamentului]. Utilizarea repetată a [denumirea medicamentului] poate duce la TUO. O doză mai mare și o durată mai îndelungată a tratamentului cu opioide pot crește riscul de apariție a TUO. Abuzul sau utilizarea greșită intenționată a [denumirea medicamentului] poate duce la supradozaj și/sau deces.

Au fost raportate rezultate clinice grave, inclusiv decese, asociate cu abuzul și dependența de combinațiile codeină/ibuprofen, în special atunci când sunt administrate pentru perioade prelungite în doze mai mari decât cele recomandate. Acestea au inclus raportări de perforații gastrointestinale, hemoragii gastrointestinale, anemie severă, insuficiență renală, acidoză tubulară renală și hipokaliemie severă asociată componentei ibuprofen.

Riscul de a dezvolta TUO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări legate de consumul de substanțe (inclusiv tulburare legată de consum de alcool), la utilizatorii actuali de tutun sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de inițierea tratamentului cu [denumirea medicamentului] și în timpul tratamentului, trebuie convenite cu pacientul obiectivele tratamentului și planul de întrerupere a tratamentului (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul va fi, de asemenea, informat cu privire la riscurile și simptomele TUO, precum și cu privire la rezultatele grave. Dacă apar aceste simptome, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului. Simptomele de sevraj, cum ar fi neliniștea și iritabilitatea, pot apărea odată ce medicamentul este oprit.

Pacienții vor avea nevoie de monitorizare pentru simptome ale comportamentului de căutare de medicamente (de exemplu, solicitări de reînnoire a prescripției prea devreme). Acest lucru include revizuirea concomitentă a opioidelor și a medicamentelor psihoactive (cum ar fi benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TUO, trebuie luată în considerare consultarea unui specialist în probleme de adicție.

- Pct. 4.8

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

Dependență de medicament

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

Prospect

Formularea existentă privind avertismentul în cauză trebuie prezentată în mod vizibil ca o atenționare într-o casetă, iar textul existent trebuie luat în considerare după cum urmează.

- Pct. 2

Atenționări și precauții

Toleranța, dependența și adicția

Acest medicament conține codeină, care este un medicament opioid. Utilizarea repetată a opioidelor poate face ca medicamentul să fie mai puțin eficient (apare obișnuința cu el, cunoscută sub numele de toleranță). Utilizarea repetată a [denumirea medicamentului] poate duce, de asemenea, la dependență, abuz și adicție, ceea ce poate duce la supradozaj care pune viața în pericol. Dacă luați <Denumirea medicamentului> mai mult decât timpul recomandat sau în doze mai mari decât cele recomandate, **riscul acestor reacții adverse poate crește și sunteți, de asemenea, în pericol de vătămări grave.** ~~Acestea includ vătămări grave ale stomacului/intestinului și rinichilor,~~ precum și concentrații foarte scăzute de potasiu în sânge. Acestea pot fi fatale (vezi pct. 4).

Dependența sau adicția vă poate face să simțiți că nu mai dețineți controlul asupra cantității de medicament pe care trebuie să o luați sau cât de des trebuie să îl luați.

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

- Dumneavoastră sau oricine altcineva din familia dumneavoastră ați abuzat vreodată sau ați fost dependent de alcool, medicamente eliberate pe bază de rețetă sau substanțe interzise („adicție”).

- Sunteți fumător.

- Ați avut vreodată probleme cu starea dumneavoastră de spirit (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli mintale.

Dacă observați oricare din următoarele semne în timp ce luați <denumirea medicamentului>, ar putea să fie un semn că ați devenit dependent sau suferiți de adicție:

- Aveți nevoie să luați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât v-a recomandat medicul dumneavoastră

- Aveți nevoie 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 calmarea durerii.

- Utilizați medicamentul din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a rămâne calm” sau „vă ajută să dormiți”

- Ați făcut încercări repetate, nereușite, de a renunța sau de a controla utilizarea medicamentului

- Atunci când încetați să luați medicamentul vă simțiți rău și vă simțiți mai bine odată ce ați luat medicamentul 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 când este potrivit să întrerupeți administrarea în siguranță (vezi pct. 3. Dacă încetați să luați [denumirea medicamentului]).

- Pct. 3

3. Cum să luați [denumirea medicamentului]

Următoarea mențiune <Dacă [denumirea medicamentului] v-a fost prescris,> este aplicabil în cazul în care combinația în doză fixă poate fi disponibilă fără prescripție medicală.

<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...>

<Dacă v-a fost prescris [denumirea medicamentului],> înainte de a începe tratamentul și în mod regulat în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră la ce vă puteți aștepta de la utilizarea [denumirea medicamentului], când și cât timp trebuie să îl luați, când să vă adresați medicului dumneavoastră și când trebuie să întrerupeți tratamentul (vezi, de asemenea, Dacă încetați să luați [denumirea medicamentului]).

Apnee în somn centrală

Dacă o formulare similară nu este deja implementată, se recomandă următoarele modificări ale informațiilor referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin codeină/ibuprofen (textul nou este **subliniat și îngrosat**, 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 centrală (ASC) și hipoxemie în timpul somnului. Utilizarea opioidelor crește riscul de ASC în funcție de doza administrată. La pacienții care prezintă ASC, trebuie luată în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Prospect

- Pct. 2

Atenționări și precauții

Tulburări respiratorii în timpul somnului

[Denumirea medicamentului] poate cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, precum apnee în somn (respirația se oprește în timpul somnului) și hipoxemie în timpul somnului (nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze în respirație în timpul somnului, trezirea peste noapte din cauza dispneei, dificultăți în menținerea somnului sau somnolență excesivă pe durata zilei. Dacă dumneavoastră observați sau o altă persoană observă aceste simptome, contactați medicul. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o scădere a dozei.

Hiperalgezie

Dacă o formulare similară nu este deja implementată, se recomandă următoarele modificări ale informațiilor referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin codeină/ibuprofen (textul nou este **subliniat și îngroșat**, textul șters este tăiat).

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Similar altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de codeină, se va lua în considerare posibilitatea hiperalgeziei induse de opioide. Poate fi indicată o reducere a dozei sau o revizuire a tratamentului.

Prospect

- Pct. 2

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră <sau> <farmacistului> <sau asistentei medicale> dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timp ce <luați> <utilizați> [denumirea medicamentului]

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

Sindromul Kounis

Dacă o formulare similară nu este deja implementată, se recomandă următoarele modificări ale informațiilor referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin codeină/ibuprofen (textul nou este **subliniat și îngroșat**, textul șters este tăiat).

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Efecte cardiovasculare și vasculare cerebrale

(...)

Au fost raportate cazuri de sindrom Kounis la pacienții tratați cu medicamente care conțin ibuprofen, precum [denumirea medicamentului]. Sindromul Kounis a fost definit ca simptome cardiovasculare secundare unei reacții alergice sau de hipersensibilitate-asociate cu constricția arterelor coronare și care pot duce la infarct miocardic.

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasificarea ASO Tulburări cardiace la categoria „**cu frecvență necunoscută**”:

Sindromul Kounis

Prospect

- Pct. 2

Atenționări și precauții

Ce trebuie să știți înainte să luați [denumirea medicamentului]

La administrarea ibuprofenului au fost raportate semne ale unei reacții alergice la acest medicament, inclusiv probleme de respirație, umflare a feței și a regiunii gâtului (angioedem), dureri în piept. Opriti imediat tratamentul cu [denumirea medicamentului] și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau serviciilor medicale de urgență dacă observați oricare dintre aceste semne.

- Pct. 4

Reacții adverse posibile

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

Durere în piept, care poate fi un semn al unei reacții alergice potențial grave numită sindrom Kounis.

Expunere accidentală și păstrarea într-un loc sigur

Prospect

- Pct. 5.

Unde ar trebui să păstrați <denumirea medicamentului>

[...]

Trebuie adăugate următoarele informații. Dacă există text privind recomandările de păstrare (de exemplu, referitor la temperatură sau spațiu sub cheie), adăugați noul text direct deasupra sau direct sub informațiile existente, după caz.

Păstrați acest medicament într-un spațiu de depozitare sigur, care nu poate fi accesat de alte persoane. Poate provoca vătămări grave și poate fi letal pentru persoanele cărora nu le este destinat.

Interacțiunea medicament-medicament cu gabapentinoizi

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

Trebuie adăugată o interacțiune după cum urmează. În cazul în care la pct. 4.5 din RCP este deja inclusă o formulare identică precum „Utilizarea concomitentă a <medicament> cu [...], poate duce la detresă respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces.”, noul text propus (și anume „gabapentinoizii (gabapentină și pregabalină)”) poate fi adăugat la propoziția existentă. În cazul în care o formulare identică celei din propoziția anterioară nu este deja inclusă la pct. 4.5 din RCP, noua propoziție propusă poate fi adăugată imediat după orice formulare existentă privind interacțiunea cu alte medicamente cu acțiune centrală, care ar putea duce la o potențare a efectelor asupra SNC (de exemplu, imediat după „În cazul utilizării concomitente a <medicament> și a altor medicamente cu acțiune centrală, inclusiv al consumului de alcool etilic, trebuie luată în considerare o potențare a efectelor asupra SNC (vezi pct. 4.8).”).

Utilizarea concomitentă a <medicamentului> cu alte substanțe deprimante ale sistemului nervos central [...], și gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) poate determina detresă respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces (vezi pct. 4.4).

Prospect

- Pct. 2

A se adăuga la o listă existentă de marcatori de la punctul „<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 alte medicamente” (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 tratamentul epilepsiei sau al durerii cauzate de nevralgie (durere neuropată)

Tulburări hepatobiliare, pancreatită și disfuncția sfincterului Oddi

Rezumatul caracteristicilor produsului

Formularea existentă privind atenționarea în cauză trebuie înlocuită cu următorul text, evidențiat cu litere îngroșate și subliniat, după caz.

- Pct. 4.4

Tulburări hepatobiliare

Codeina poate provoca disfuncții și spasme ale sfincterului Oddi, crescând astfel riscul de simptome ale tractului biliar și pancreatită. Prin urmare, combinația codeină/ibuprofen trebuie administrată cu precauție la pacienții cu pancreatită și boli ale tractului biliar.

- Pct. 4.8

Dacă reacțiile adverse „pancreatită” și „disfuncția sfincterului Oddi” sunt deja incluse în pct. 4.8 cu o altă frecvență, frecvența existentă trebuie menținută.

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasificarea ASO Tulburări gastro-intestinale la categoria „cu frecvență necunoscută”:

pancreatită

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la clasificarea ASO Tulburări hepatobiliare la categoria „cu frecvență necunoscută”:

disfuncție a sfincterului Oddi

Prospect

- Pct. 2

Formularea existentă privind atenționarea în cauză trebuie înlocuită cu următorul text, evidențiat cu litere îngroșate și subliniat, după caz.

Atenționări și precauții

[...]

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți dureri severe în zona superioară a abdomenului, care pot iradia 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 (care 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, cunoscută sub numele de disfuncție a sfincterului

Oddi), de exemplu, durere severă în zona superioară a abdomenului, care poate iradia spre spate, greață, vărsături sau febră.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh iulie 2024
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	08.09.2024
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	07.11.2024