

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/paracetamol, concluziile științifice sunt următoarele:

- a) Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și raportările spontane privind **interacțiunea dintre opioide și gabapentinoide** (gabapentină și pregabalină) și ținând cont de atenționările existente în informațiile referitoare la medicament ale altor medicamente care conțin opioide, este necesară o actualizare a pct. 4.5 din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru a reflecta interacțiunea cu gabapentinoidele.
- b) Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și raportările spontane privind **disfuncția sfincterului Oddi** și luând în considerare un mecanism de acțiune plauzibil, o relație cauzală între codeină/paracetamol și disfuncția sfincterului Oddi este considerată ca reprezentând cel puțin o posibilitate rezonabilă. Prin urmare, informațiile referitoare la medicament trebuie modificate în consecință și este necesară o actualizare a pct. 4.4 și 4.8.
- c) Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind **hiperalgezia** și ținând cont de atenționările existente în informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin opioide, cum ar fi codeina, morfina și codeina/ibuprofenul, este considerată necesară o actualizare a pct. 4.4 din RCP pentru a atenționa cu privire la riscul de hiperalgezie asociat cu codeina.
- d) Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind **apneea centrală în somn (ACS)** și un potențial efect de clasă al opioidelor, o atenționare trebuie modificată la pct. 4.4 pentru a descrie riscul de apnee centrală în somn asociat cu codeina.
- e) Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind **riscul de tulburare de consum de opioide (TCO)** și ținând cont de atenționările existente în informațiile referitoare la medicament ale altor medicamente care conțin opioide, cum ar fi codeina, tramadolul și codeina/ibuprofenul, este necesară o actualizare a pct. 4.2, 4.4 și 4.8 din RCP pentru a consolida etichetarea în ceea ce privește riscul de dependență de droguri/abuz de droguri prin adăugarea consecințelor negative ale tulburării de consum de opioide și a factorilor de risc identificați în conformitate cu formulările deja implementate pentru alte opioide și prin recomandarea stabilirii unei strategii medicamentoase înainte de începerea tratamentului cu codeină, pentru a limita durata tratamentului.
- f) Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și raportările spontane privind riscul de **expunere accidentală (intoxicație pediatrică)**, prospectul trebuie modificat în consecință pentru a evidenția necesitatea păstrării medicamentului într-un loc sigur și securizat.

PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin codeină/paracetamol trebuie modificate în consecință.

Prospectul este actualizat în consecință.

Pct. 2 din prospectul este actualizat pentru a adăuga o **atenționare tip chenar negru** cu privire la natura medicamentului care conține opioide și riscul de dependență și adicție, în conformitate cu atenționarea convenită recent în cadrul procedurii PSUSA pentru monocomponenta codeină (PSUSA/00000843/202501).

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 codeină/paracetamol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin 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 șteșit)>

a. Interacțiunea medicament-medicament cu gabapentinoizi

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.5

Trebuie adăugată o interacțiune după cum urmează:

Dacă la pct. 4.5 din RCP este deja inclusă o formulare identică, precum „Utilizarea concomitentă a <medicamentului> cu [...] poate duce la detresă respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces.”, noul text propus (adică „gabapentinoizi (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 formulare existentă privind interacțiunea cu alte medicamente cu acțiune centrală care ar putea duce la o potențare a efectelor asupra SNC.

Trimiterea la pct. 4.4 trebuie inclusă numai dacă interacțiunea care are ca rezultat un efect aditiv asupra SNC și deprimare respiratorie este descrisă și la pct. 4.4. Nu se propune nicio formulare nouă pentru pct. 4.4.

Utilizarea concomitentă a <medicamentului> cu gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) poate duce la detresă respiratorie, hipotensiune arterială, sedare profundă, comă sau deces (vezi pct. 4.4).

Prospect

- Pct. 2

A se adăuga la o listă cu puncte existente de la pct. „<Denumirea medicamentului> împreună cu alte medicamente” (de exemplu, la subpct. „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 durerii cauzate de probleme ale nervilor (durere neuropatică)**

b. Disfuncția sfincterului Oddi și tulburări hepatobiliare

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Trebuie adăugată o atenționare după cum urmează:

Textul existent din atenționarea în cauză trebuie înlocuit cu următorul text, îngrosat și subliniat, după caz.

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/paracetamolul trebuie administrată cu precauție la pacienții cu pancreatită și boli ale tractului biliar.

- Pct. 4.8

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

Dacă reacția adversă „disfuncția sfincterului Oddi” este deja inclusă la pct. 4.8 cu o altă frecvență, frecvența existentă trebuie menținută.

disfuncție a sfincterului Oddi

Prospect

- Pct. 2

Textul existent din atenționarea în cauză trebuie înlocuit cu următorul text, îngroșat 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:

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

problemă care afectează o valvă din intestine (disfuncție a sfincterului Oddi)

c. Hiperalgezia

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Dacă nu a fost încă adoptată o formulare comparabilă, se recomandă următoarele actualizări ale informațiilor referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin combinația codeină/paracetamol:

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 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.**

d. Tulburările respiratorii asociate somnului, inclusiv apneea centrală în somn

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Trebuie adăugată o atenționare după cum urmează:

Textul de mai jos trebuie prezentat separat, indiferent de informațiile deja existente privind deprimarea respiratorie menționate în paragraful „Riscuri asociate cu utilizarea concomitentă de medicamente sedative, cum ar fi benzodiazepinele și medicamentele înrudite”.

Opioidul poate 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.

e. Tulburarea de consum de opioide (TCO)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.2

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, 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

În cazul în care există un text care specifică o durată maximă de utilizare, următoarea formulare trebuie adăugată la text mai degrabă decât să-l înlocuiască.

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, iar dacă nu se obține o ameliorare eficace a durerii, pacienții/îngrijitorii trebuie sfătuiți să solicite opinia unui medic.

- Pct. 4.4

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

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

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. 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. Dacă apar aceste simptome, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

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

Dependentă de medicament

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

Prospect

Textul existent din atenționarea în cauză trebuie înlocuit cu următorul text, îngroșat și subliniat, după caz.

- Pct. 2

Atenționări și precauții

Toleranța, dependența și adicția

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

Utilizarea repetată a opioidelor poate face ca medicamentul să fie mai puțin eficient (apare obisnuința 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. Riscul acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și o durată mai lungă de utilizare.

Dependența sau adicția vă poate face să simțiți că nu mai detineți 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 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:

- **Aveti nevoie să luați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât v-a recomandat medicul dumneavoastră**
- **Aveti 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 întrerupeti administrarea în siguranță (vezi pct. 3. Dacă încetați să luați [denumirea medicamentului]).

- Pct. 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 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 adresati medicului dumneavoastră și când trebuie să întrerupeți tratamentul (vezi, de asemenea, Dacă încetați să luați [denumirea medicamentului]).

În cazul în care există un text care specifică o durată maximă de utilizare, următoarea formulare trebuie adăugată la text mai degrabă decât să-l înlocuiască.

[Denumirea medicamentului] trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată necesară pentru ameliorarea simptomelor. Dacă nu se obține o ameliorare eficientă a durerii în timp ce luați medicamentul, trebuie să solicitați sfatul unui medic.

f. Expunere accidentală și păstrarea într-un loc sigur

Prospect

- Pct. 5.

Unde trebuie să păstrați <denumirea medicamentului>

[...]

Trebuie adăugate următoarele informații. Dacă există un text privind recomandările de păstrare (de exemplu, privind temperatura sau spațiul încuiat), 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.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh noiembrie 2025
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	28 decembrie 2025
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	26 februarie 2026