

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)  
autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para morfina, morfina/ciclizina, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base na comunicação pós-comercialização e nos dados da literatura, o PRAC considerou relevante atualizar a Informação do Medicamento (IM) através da adição de advertências sobre a síndrome torácica aguda em doentes com anemia falciforme, insuficiência suprarrenal, hipogonadismo após utilização prolongada, interações potencialmente fatais com benzodiazepinas, interações com a rifampicina (levando à redução dos efeitos analgésicos) e hiperalgesia observados especialmente em doses elevadas.

Além disso, os dados disponíveis sustentavam também a inclusão de reações anafiláticas, ansiedade e humor disfórico (como sintomas de abstinência do fármaco), hiperidrose, boca seca, dependência, síndrome de abstinência do fármaco, bem como alodinia e hiperalgesia como acontecimentos adversos na IM.

Com base em dados não clínicos que indicam fertilidade reduzida e risco de lesões cromossómicas, é também considerada justificada uma atualização das secções relevantes da informação do medicamento.

Uma vez que foi observada síndrome de abstinência neonatal em recém-nascidos de mães tratadas com opioides, as informações pertinentes foram refletidas nas secções relevantes da IM.

Além disso, à luz dos dados disponíveis relativos a dependência, abuso e privação, as respetivas recomendações e advertências foram reforçadas na IM para refletir os fatores de risco e os sintomas relevantes. Os riscos de morte e pneumonia por aspiração foram acrescentados nas secções relevantes da IM relativas à sobredosagem.

Foi observada formação de precipitados com 5-fluorouracilo em medicamentos autorizados para injeção/perfusão, pelo que esta incompatibilidade é refletida nas secções relevantes da IM destes medicamentos.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a morfina, morfina/ciclizina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) morfina, morfina/ciclizina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm morfina, morfina/ciclizina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)  
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

## ***Todos os titulares das AIM***

### Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2:

#### **Descontinuação da terapêutica**

**Pode ocorrer o desenvolvimento de uma síndrome de abstinência se a administração de opioides for descontinuada subitamente. Por conseguinte, a dose deve ser reduzida gradualmente antes da descontinuação.**

- Secção 4.4

Deve ser acrescentada uma advertência nos seguintes termos:

#### **Síndrome torácica aguda (STA) em doentes com anemia falciforme (AF)**

**Devido a uma possível associação entre a STA e a utilização de morfina em doentes com AF tratados com morfina durante uma crise de oclusão vascular, é necessária uma monitorização atenta dos sintomas de STA.**

Para os RCM que ainda não contêm informações sobre o tópico, deve ser incluído na secção 4.4 o seguinte texto:

#### **Insuficiência suprarrenal**

**Os analgésicos opioides podem causar insuficiência suprarrenal reversível que exige monitorização e terapêutica de substituição com glucocorticoides. Os sintomas de insuficiência suprarrenal podem incluir, por exemplo, náuseas, vômitos, perda de apetite, fadiga, fraqueza, tonturas ou pressão arterial baixa.**

Para os RCM que ainda não contêm informações sobre o tópico, deve ser incluído na secção 4.4 o seguinte texto:

#### **Diminuição dos níveis de hormonas sexuais e aumento da prolactina**

**A utilização prolongada de analgésicos opioides pode estar associada a uma diminuição dos níveis de hormonas sexuais e ao aumento da prolactina. Os sintomas incluem diminuição da libido, impotência ou amenorreia.**

Deve ser acrescentada uma advertência nos seguintes termos:

**Pode ocorrer hiperalgesia que não responde a um aumento adicional da dose de morfina, em particular, em doses elevadas. Pode ser necessária uma redução da dose de morfina ou uma alteração do opioide.**

Deve ser acrescentada uma advertência nos seguintes termos:

**Risco devido à utilização concomitante de medicamentos sedativos, tais como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados:**

**A utilização concomitante de <nome do medicamento> e de medicamentos sedativos, tais como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante com estes medicamentos sedativos deve ser reservada a doentes para os quais não são possíveis outras opções de tratamento. Caso seja tomada uma decisão para prescrever <nome do medicamento> concomitantemente com medicamentos sedativos, deve ser utilizada a menor dose eficaz e a duração do tratamento deve ser tão curta quanto possível.**

**Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. A este respeito, recomenda-se fortemente que os doentes e os seus cuidadores tenham conhecimento destes sintomas (ver secção 4.5).**

Para os RCM que ainda não contêm a redação seguinte sobre o tópico, deve ser incluída a seguinte advertência:

**A morfina tem um potencial de abuso semelhante a outros opioides agonistas fortes e deve ser utilizada com especial precaução em doentes com antecedentes de alcoolismo ou toxicod dependência.**

Para os RCM que ainda não contêm a redação seguinte sobre o tópico, deve ser incluída a seguinte advertência:

#### **Dependência e síndrome de abstinência**

**A utilização de analgésicos opioides pode estar associada ao desenvolvimento de dependência ou tolerância física e/ou psicológica. O risco aumenta com o tempo de utilização do medicamento e com doses mais elevadas. Os sintomas podem ser minimizados com ajustes da dose ou com a forma farmacéutica e com a retirada gradual da morfina. Para os sintomas individuais, consulte a secção 4.8.**

Deve ser acrescentada uma advertência nos seguintes termos:

**As concentrações plasmáticas de morfina podem ser reduzidas pela rifampicina. O efeito analgésico da morfina deve ser monitorizado e as doses de morfina ajustadas durante e após o tratamento com rifampicina.**

- Secção 4.5

Deve ser acrescentada uma advertência nos seguintes termos:

**Medicamentos sedativos, tais como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados:**

**A utilização concomitante de opioides com medicamentos sedativos, tais como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, aumenta o risco de sedação, depressão**

**respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor aditivo no SNC. A dose e a duração da utilização concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4).**

- Secção 4.6

Fertilidade

**Os estudos realizados em animais demonstraram que a morfina pode reduzir a fertilidade (ver secção 5.3. «Dados de segurança pré-clínica»).**

Gravidez

**Os recém-nascidos cujas mães receberam analgésicos opioides durante a gravidez devem ser monitorizados quanto a sinais da síndrome de abstinência neonatal. O tratamento pode incluir um opioide e cuidados de suporte.**

- Secção 4.8

Os titulares das AIM com os termos seguintes já incluídos na secção 4.8 da sua informação do medicamento devem manter a sua frequência calculada para todas as reações adversas listadas abaixo.

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Doenças do sistema imunitário», com a frequência «desconhecida»: **reações anafiláticas**

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Doenças do sistema nervoso», com a frequência «desconhecida»: **alodinia, hiperalgesia (ver secção 4.4)**

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Doenças do sistema nervoso», com a frequência «desconhecida»: **hiperidrose**

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Doenças gastrointestinais», com a frequência «desconhecida»: **boca seca**

Os sintomas seguintes devem ser acrescentados como sintomas de abstinência do fármaco, por ex., na secção 4.8c) «Descrição das reações adversas selecionadas», abaixo da tabela de reações adversas medicamentosas: **humor disfórico, ansiedade**

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Perturbações do foro psiquiátrico», com a frequência «desconhecida»: **dependência**

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Perturbações gerais e alterações no local de administração», com a frequência «desconhecida»: **síndrome de abstinência do fármaco**

O texto seguinte deve ser incluído na secção 4.8c) «Descrição das reações adversas seleccionadas» ou numa secção semelhante, abaixo da tabela de reações adversas medicamentosas.

#### **dependência de medicamentos e síndrome de abstinência**

**A utilização de analgésicos opioides pode estar associada ao desenvolvimento de dependência ou tolerância física e/ou psicológica. Pode ocorrer uma síndrome de abstinência quando a administração de opioides é descontinuada subitamente ou quando são administrados antagonistas opioides, e pode ser, por vezes, sentida entre doses. Para controlo, ver secção 4.4.**

**Os sintomas de abstinência fisiológica incluem: Dores no corpo, tremores, síndrome das pernas inquietas, diarreia, cólica abdominal, náuseas, sintomas gripais, taquicardia e midríase. Os sintomas psicológicos incluem humor disfórico, ansiedade e irritabilidade. O «desejo pelo fármaco» é comum na dependência de fármacos.**

- Secção 4.9

Devem ser acrescentados os seguintes sintomas de sobredosagem na secção 4.9:

Sintomas

**Pode ocorrer morte por insuficiência respiratória.**

**Pneumonia por aspiração.**

- Secção 5.3

Deve ser acrescentada a informação seguinte:

**Foi notificada uma redução da fertilidade e lesões cromossómicas nos gâmetas em ratos machos.**

#### **Folheto Informativo**

- 2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Advertências e precauções

Fale com o seu médico <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro> se sentir algum dos sintomas seguintes enquanto <tomar> <utilizar> X:

- **Aumento da sensibilidade à dor, apesar de estar a tomar doses aumentadas (hiperalgesia). O seu médico irá decidir se é necessário alterar a dose ou mudar para um analgésico forte («analgésico») (ver secção 2).**
- **Fraqueza, fadiga, falta de apetite, náuseas, vômitos ou pressão arterial baixa. Este pode ser um sintoma de que as glândulas suprarrenais estão a produzir uma quantidade muito pequena da hormona cortisol e poderá ser necessário tomar suplementos hormonais.**

- **Perda da libido, impotência, cessação da menstruação. Isto pode dever-se à diminuição da produção das hormonas sexuais.**
- **Se tiver estado dependente de drogas ou de álcool. Informe também o seu médico se sente que está a tornar-se dependente de X enquanto o está a utilizar. Pode ter começado a pensar muito sobre quando pode tomar a próxima dose, mesmo que esta não seja necessária para aliviar a dor.**
- **Sintomas de abstinência ou dependência. Os sintomas de abstinência mais frequentes são mencionados na secção 3. Se isto acontecer, o seu médico poderá alterar o tipo de medicamento ou o intervalo entre as doses.**

Outros medicamentos e X

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos mencionados abaixo ou medicamentos para:

- **Rifampicina para o tratamento, por ex., da tuberculose**
- **A utilização concomitante de X e de medicamentos sedativos, tais como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, aumenta o risco de sonolência, dificuldades em respirar (depressão respiratória), coma e pode ser potencialmente fatal. Por este motivo, a utilização concomitante só deve ser considerada quando não são possíveis outras opções de tratamento. No entanto, se o seu médico lhe prescrever X em associação com medicamentos sedativos, a dose e a duração do tratamento concomitante devem ser limitadas pelo seu médico. Informe o seu médico sobre todos os medicamentos sedativos que estiver a tomar e siga atentamente as recomendações de dosagem indicadas pelo seu médico. Poderá ser útil informar os seus amigos ou parentes para estarem atentos aos sinais e sintomas acima indicados. Consulte o seu médico quando sentir esses sintomas.**

Gravidez <e> <, > amamentação <e fertilidade>

**Se X for utilizado por um período de tempo prolongado durante a gravidez, há um risco de os recém-nascidos apresentarem sintomas de abstinência do fármaco e devem ser tratados por um médico.**

- 3. Como <tomar> <utilizar> X

Deve ser acrescentada a informação seguinte, conforme apropriado:

<Se <tomar> <utilizar> mais X do que deveria>

As pessoas que tenham tomado uma dose excessiva do medicamento podem **sofrer pneumonia por inalação de vômito ou corpos estranhos; os sintomas podem incluir falta de ar, tosse e febre.**

As pessoas que tenham tomado uma dose excessiva do medicamento podem também ter **dificuldades em respirar que podem provocar perda de consciência ou, até mesmo, morte.**



Se parar de utilizar X

**Não interrompa o tratamento com X, a não ser que tenha acordado interromper o tratamento com o seu médico. Se quiser interromper o tratamento com X, pergunte ao seu médico como reduzir lentamente a dose para evitar os sintomas de abstinência. Os sintomas de abstinência podem incluir dores no corpo, tremores, diarreia, dores no estômago, náuseas, sintomas gripais, batimento cardíaco acelerado e pupilas dilatadas. Os sintomas psicológicos incluem uma sensação intensa de insatisfação, ansiedade e irritabilidade**

- 4. Efeitos secundários possíveis

Em conformidade com o modelo QRD, devem ser acrescentadas as seguintes informações no início da secção, uma vez que são consideradas importantes.

Para os FI que ainda não contêm informações sobre o tópico, deve ser incluído o seguinte texto:

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários ou sintomas importantes a ter em atenção e o que fazer se for afetado:

- **Reação alérgica grave que causa dificuldades em respirar ou tonturas.**

Se sentir estes efeitos secundários importantes, contacte imediatamente um médico.

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas, com uma frequência «desconhecida»; os titulares das AIM com uma redação semelhante já incluída no seu folheto informativo devem manter a sua frequência calculada:

- **Aumento da sensibilidade à dor**
- **Sudação**
- **Boca seca**
- **Sintomas de abstinência ou dependência (para os sintomas, ver secção 3: Se parar de tomar X).**

### ***Medicamentos que contêm morfina autorizados para injeção/perfusão***

#### **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 6.2

Deve ser adicionada uma advertência nos seguintes termos:

**Foi demonstrada uma incompatibilidade físico-química (formação de precipitados) entre soluções de sulfato de morfina e 5-fluorouracilo.**

## **Folheto Informativo**

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

**Foi demonstrada uma incompatibilidade físico-química (formação de precipitados) entre soluções de sulfato de morfina e 5-fluorouracilo.**

### **Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de junho de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11 de agosto de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10 de outubro de 2018