

Anexo I

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

Conclusões científicas

Considerando o Relatório de Avaliação PRAC sobre os PSURs para a buclizina/codeína/paracetamol, ácido acetilsalicílico/codeína/paracetamol e cafeína/codeína/paracetamol, as conclusões científicas são as seguintes:

- a) Tendo em conta os dados disponíveis sobre o risco de perturbação por uso de opióides na literatura e em relatos espontâneos, e considerando um mecanismo de ação plausível, e tendo em conta os alertas existentes na informação do produto de outros medicamentos que contêm opióides, justifica-se uma atualização das secções 4.2, 4.4 e 4.8 do RCM para reforçar a rotulagem sobre o risco de dependência/abuso de drogas, acrescentando as consequências negativas da perturbação por uso de opióides e os fatores de risco, de forma a limitar a duração do tratamento.
- b) Tendo em conta os dados disponíveis sobre o risco de hiperalgesia, e tendo em conta os alertas existentes na informação do produto de outros medicamentos que contêm opióides, considera-se justificada uma atualização da secção 4.4 do RCM para alertar para o risco de hiperalgesia com a codeína.
- c) Considerando os dados disponíveis sobre o risco de apneia central do sono e um potencial efeito de classe dos opióides, deve ser acrescentada uma advertência à secção 4.4 do RCM para descrever o risco de apneia central do sono associada à codeína.
- d) Considerando os dados da literatura disponíveis sobre a interação entre os opióides e os gabapentinóides (gabapentina e pregabalina), e tendo em conta as advertências existentes noutras informações sobre os produtos que contêm opióides, justifica-se uma atualização da secção 4.5 do RCM para refletir as interações com os gabapentinóides.
- e) Considerando os relatos de casos pós-comercialização e os dados da literatura disponíveis sobre a codeína, uma relação causal entre as combinações de dose fixa e pancreatite/disfunção do esfíncter de Oddi é considerada, no mínimo, uma possibilidade razoável, e a secção 4.8 do RCM deve ser atualizada em conformidade, juntamente com uma advertência na secção 4.4.
- f) Tendo em conta os relatos de casos pós-comercialização disponíveis sobre os riscos de exposição acidental (intoxicação pediátrica), o folheto informativo deve ser alterado para reforçar a necessidade de armazenar o produto em local seguro.

O PRAC concluiu que as informações sobre os produtos que contêm buclizina/codeína/paracetamol e cafeína/codeína/paracetamol devem ser alteradas em conformidade.

Após analisar a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais e os fundamentos da recomendação do PRAC.

Fundamentos para a alteração aos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à buclizina/codeína/paracetamol, ácido acetilsalicílico/codeína/paracetamol e cafeína/codeína/paracetamol, o CMDh considera que a relação benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(em) buclizina/codeína/paracetamol, ácido acetilsalicílico/codeína/paracetamol e cafeína/codeína/paracetamol permanece inalterada, sujeita às alterações propostas à informação do produto.

O CMDh recomenda que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado sejam alterados.

Anexo II

Alterações à informação do(s) medicamento(s) autorizado(s) por procedimento nacional

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Transtorno por uso de opioides

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2

Método de administração

...

Objetivos do tratamento e descontinuação

Antes de iniciar o tratamento com [nome do medicamento], deve ser acordada com o doente, uma estratégia terapêutica que inclua a duração e os objetivos do tratamento, bem como um plano para a interrupção do tratamento, de acordo com as orientações aplicáveis para o tratamento da dor. Durante o tratamento, deve existir um acompanhamento regular entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuidade do tratamento, considerar a sua interrupção e ajustar as doses, se necessário. Quando o paciente não precisar mais de terapia com codeína, pode ser aconselhável reduzir a dose gradualmente para evitar sintomas de abstinência. Na ausência de controlo adequado da dor, deve-se considerar a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente (ver secção 4.4).

Duração do tratamento

A seguinte informação deve ser adicionada em relação à duração do tratamento. Se houver informação mais restritiva especificando a duração máxima do tratamento, esta deve ser mantida.

A duração do tratamento deve ser a mais curta possível e, caso não se obtenha alívio eficaz da dor, os doentes/cuidadores devem ser aconselhados a consultar um médico.

- Secção 4.4

A advertência existente deve ser alterada da seguinte forma (a redação atual da advertência em questão deve ser substituída pelo parágrafo seguinte, conforme apropriado, com exceção de quaisquer advertências adicionais aprovadas sobre este risco, como por exemplo, desfechos clínicos graves, que devem ser mantidos):

Tolerância e perturbação associada ao consumo de opioides (abuso e dependência)

A administração repetida de opioides, como [nome do medicamento], pode levar ao desenvolvimento de tolerância, dependência física e psicológica e perturbação associada ao consumo de opioides (OUD). A utilização repetida de [nome do medicamento] pode resultar em OUD. Doses mais elevadas e tratamentos prolongados com opioides podem aumentar o risco de desenvolver OUD. O abuso ou a utilização indevida intencional de [nome do medicamento] pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolver perturbação associada ao consumo de opioides (OUD) é maior em doentes com histórico pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de perturbações associadas ao consumo de substâncias (incluindo perturbação associada ao consumo de álcool), em consumidores atuais de tabaco ou em doentes com histórico pessoal de outras perturbações mentais (por exemplo, depressão grave, ansiedade e perturbações da personalidade).

Antes de iniciar o tratamento com [nome do medicamento] e durante o mesmo, os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação devem ser acordados com o

doente (ver secção 4.2). Antes e durante o tratamento, o doente também deve ser informado sobre os riscos e sinais de perturbação associada ao consumo de opioides (OUD). Caso esses sinais ocorram, o doente deve ser aconselhado a contactar o seu médico .

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de comportamento de procura de medicamentos (por exemplo, pedidos de renovação de receitas muito precoces). Isso inclui a revisão do uso concomitante de opioides e drogas psicoativas (como benzodiazepínicos). Para doentes com sinais e sintomas de perturbação associada ao consumo de opioides (OUD), a consulta com um especialista em adições deve ser considerada.

- Secção 4.8

O parágrafo seguinte deve ser adicionado abaixo da tabela ou descrição que resume os efeitos secundários:

Dependência do medicamento

A utilização repetida de [nome do medicamento] pode resultar em dependência, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência pode variar consoante os fatores de risco individuais do doente, a dosagem e a duração do tratamento com opioides (ver secção 4.4).

Folheto Informativo

O texto existente na advertência em questão deve ser substituído pelo seguinte texto, destacado a negrito e sublinhado, conforme apropriado.

- Secção 2

Advertências e precauções

Tolerância, dependência e adição

Este medicamento contém codeína, que é um medicamento opioide. Pode causar dependência e/ou adição.

A utilização repetida de opioides pode tornar o medicamento menos eficaz (desenvolve habituação, conhecida como tolerância). A utilização repetida de [nome do medicamento] também pode resultar em dependência, abuso e adição, que podem resultar em sobredosagem potencialmente fatal . O risco destes efeitos indesejáveis pode aumentar com uma dose mais elevada e uma duração mais longa da utilização .

A dependência ou a adição podem fazer com que sintas que já não tem o controlo sobre a quantidade de medicamento que precisa de tomar ou a frequência com que tem de o tomar.

O risco de desenvolver dependência ou adição varia de pessoa para pessoa. Pode ter um risco superior de se tornar dependente ou adicto em [nome do medicamento] se:

- Você ou alguém da sua família já tiver abusado e estado dependente de álcool, medicamentos sujeitos a receita médica ou drogas ilegais ("adição").

- É fumador.

- Tiver tido problemas com o humor (depressão, ansiedade ou perturbação da personalidade) ou tiver sido tratado por um psiquiatra para outras doenças mentais

Se notar alguns dos seguintes sinais ao tomar [nome do medicamento], pode ser um sinal de que se tornou dependente ou adicto:

- Precisa de tomar o medicamento por um período de tempo superior ao recomendado pelo seu médico.

- Precisa de tomar uma dose superior à recomendada.

- Pode sentir que precisa de continuar a tomar o medicamento, mesmo quando não ajuda no alívio da dor.

- Utiliza o medicamento por outros motivos que não aqueles para os quais o medicamento foi prescrito, por exemplo, 'para se manter calmo' ou 'para ajudar a dormir'.

- Fez repetidas tentativas, sem sucesso, de parar ou controlar a utilização do medicamento.

- Quando deixa de tomar o medicamento, sente-se mal e sente-se melhor quando volta a tomar o medicamento ('efeitos de privação').

Se notar algum destes sinais, fale com o seu médico para discutirem o melhor tratamento para si, incluindo quando é adequado interromper o tratamento e como fazê-lo em segurança (ver secção 3, Se parar de tomar [nome do medicamento]).

- Secção 3

3. Como tomar [nome do medicamento]

Tome este medicamento exatamente como o seu médico ou farmacêutico lhe indicou. Em caso de dúvida, consulte o seu médico ou farmacêutico.

<A dose recomendada é...>

Antes de iniciar o tratamento e frequentemente durante o tratamento, o médico irá discutir consigo o que pode esperar da utilização de [nome do medicamento], quando e durante quanto tempo irá tomá-lo, quando contactar o médico ou quando tem de interromper o tratamento (ver também, Se parar de tomar [nome do medicamento]).

Deve-se adicionar a seguinte informação referente à duração do tratamento. Caso haja uma informação mais restritiva especificando a duração máxima do tratamento, esta deve ser mantida.

[Nome do medicamento] deve ser utilizado durante o menor período de tempo necessário para aliviar os sintomas. Se não for alcançado um alívio eficaz da dor enquanto está a tomar o medicamento, deve procurar aconselhamento médico.

Hiperalgisia

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Caso uma redação semelhante ainda não tenha sido implementada, recomenda-se a seguinte atualização das informações do produto:

Tal como com outros opioides, em caso de controlo insuficiente da dor em resposta a uma maior dose de codeína, deve ser considerada a possibilidade de hiperalgisia induzida por opioides. Pode ser indicada uma redução da dose ou a revisão do tratamento.

Folheto Informativo

- Secção 2

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico se apresentar algum dos seguintes sintomas enquanto estiver a <tomar> <usar> <nome do medicamento>

- **Sente dor ou um aumento da sensibilidade à dor (hiperalgesia), que não responde a uma dose mais elevada do medicamento.**

Apneia central do sono

Caso ainda não tenha sido implementada uma informação semelhante, recomenda-se as seguintes alterações nas informações do produto:

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, incluindo síndrome de apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de forma proporcional à dose. Em doentes com ACS, considere diminuir a dosagem total de opioides.

Folheto Informativo

- Secção 2

Advertências e precauções

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

[Nome do medicamento] pode causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, como síndrome de apneia do sono (pausas na respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (nível baixo de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir pausas na respiração durante o sono, despertar durante a noite devido a falta de ar, dificuldades em manter o sono ou sonolência excessiva durante o dia. Se tiver ou outra pessoa tiver estes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico poderá considerar uma redução da dose.

Interação medicamentosa com gabapentinoides

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

Uma interação deve ser adicionada da seguinte forma:

Se já existir informação semelhante incluída na secção 4.5 do RCM, como "O uso concomitante de <medicamento> com [...] pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte...", o novo texto proposto (ou seja, "gabapentinoides (gabapentina e pregabalina)") pode ser adicionado à frase existente. Se essa informação ainda não estiver incluída na secção 4.5 do RCM, a nova frase proposta pode ser adicionada diretamente após qualquer texto existente sobre interação com outros medicamentos de ação central que possam resultar em potencialização dos efeitos no SNC.

A referência à Secção 4.4 deve ser incluída somente se a interação que resulta em efeito aditivo no SNC e depressão respiratória também for descrita na Secção 4.4. Não é proposto novo texto para a Secção 4.4.

A utilização concomitante de <nome do medicamento> com gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, coma ou morte (ver secção 4.4).

Folheto Informativo

- Secção 2

Para ser adicionado à lista existente na secção 'Outros medicamentos e <nome do medicamento>' (por exemplo, com o subtítulo "Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos" (ou semelhante) ou "O risco de efeitos indesejáveis aumenta se estiver a tomar" (ou semelhante)).

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

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

- Gabapentina ou pregabalina para tratar epilepsia ou a dor causada por problemas nos nervos (dor neuropática)

Disfunção do esfíncter de Oddi e afeções hepatobiliares

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve-se adicionar a seguinte advertência:

O texto existente para a advertência em questão deve ser substituído pelo seguinte texto, destacado em negrito e sublinhado, conforme apropriado.

Afeções hepatobiliares

A codeína pode causar disfunção e espasmo do esfíncter de Oddi, aumentando assim o risco de sintomas do trato biliar e pancreatite. Por conseguinte, <nome do medicamento> tem de ser administrado com cuidado em doentes com pancreatite e doenças do trato biliar.

- Secção 4.8

Caso as reações adversas a medicamentos (RAMs) "pancreatite" e "disfunção do esfíncter de Oddi" já estejam incluídas na secção 4.8 com outra frequência, a frequência existente deve ser mantida.

A seguinte reação adversa deve ser adicionada ao Sistema de Classe de Órgãos: Doenças gastrointestinais, com uma frequência "desconhecida":

pancreatite

ou nos casos em que a pancreatite já esteja listada em relação a pacientes com histórico de colecistectomia:

Pancreatite, incluindo pancreatite aguda, em pacientes com histórico de colecistectomia.

A seguinte reação adversa deve ser adicionada ao Sistema de Classe de Órgãos: Afeções hepatobiliares, com uma frequência "desconhecida":

disfunção do esfíncter de Oddi

Folheto Informativo

- Secção 2

O texto existente para a advertência em questão deve ser substituído pelo seguinte texto, destacado em negrito e sublinhado, conforme apropriado.

Advertências e precauções

[...]

Contacte o seu médico se sentir dor abdominal superior intensa, que pode irradiar para as costas, náuseas, vômitos ou febre, uma vez que estes podem ser sintomas associados à inflamação do pâncreas (pancreatite) e do sistema do trato biliar.

- Secção 4.

Outros possíveis efeitos indesejáveis:

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Sintomas associados à inflamação do pâncreas (pancreatite) e do sistema do trato biliar (um problema que afeta uma válvula nos intestinos conhecida como disfunção do esfíncter de Oddi), por exemplo, dores graves na parte superior do abdómen, que pode irradiar para as costas, náuseas, vômitos ou febre.

Exposição acidental e armazenamento em local seguro.

Folheto Informativo

- Secção 5.

Como conservar <nome do medicamento>

[...]

As seguintes informações devem ser adicionadas. Se já existir texto referente a recomendações de conservação (por exemplo, sobre temperatura ou local seguro), adicione o novo texto diretamente acima ou abaixo das informações existentes, conforme apropriado.

Conserve este medicamento num local seguro e protegido, fora do alcance de outras pessoas. O uso indevido pode causar danos graves e ser fatal.

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 março de 2026
Transmissão às Autoridades Competentes Nacionais das traduções dos anexos à posição:	10 de maio de 2026
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	9 de julho de 2026