

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 cafeína / codeína / paracetamol / propifenazona, ácido acetilsalicílico / cafeína / codeína / paracetamol, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre **o risco de distúrbio de utilização de opioides (DUO)** provenientes da literatura e de notificações espontâneas, e tendo em conta as advertências existentes noutras informações do medicamento de medicamentos que contêm opioides, justifica-se uma atualização das secções 4.2, 4.4 e 4.8 do RCM para reforçar a rotulagem relativamente ao risco de dependência/abuso de medicamentos, acrescentando as consequências negativas do distúrbio associado à utilização de opioides e os fatores de risco identificados de acordo com as redações já aplicadas para outros opioides e a fim de limitar a duração do tratamento.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre a **apneia central do sono (ACS)** e um potencial efeito de classe dos opioides, deve ser atualizada a advertência na secção 4.4 para descrever o risco de apneia central do sono associado à codeína.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre a **hiperalgesia**, considera-se que se justifica uma atualização da secção 4.4 do RCM para alertar para o risco de hiperalgesia associado à codeína.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre a interação entre opioides e gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) e tendo em conta as advertências existentes noutras informações do medicamento de medicamentos que contêm opioides, justifica-se uma atualização da secção 4.5 do RCM para refletir as **interações com gabapentinoides**.

Tendo em conta os relatórios de casos pós-comercialização e os dados disponíveis na literatura relativos à codeína, considera-se que uma relação causal entre as associações de dose fixa e a **pancreatite/disfunção do esfíncter de Oddi** é, pelo menos, uma possibilidade razoável e a secção 4.8 do RCM deve ser atualizada em conformidade, juntamente com uma advertência na secção 4.4.

Tendo em conta as notificações de casos pós-comercialização e os dados disponíveis na literatura relativos ao ácido acetilsalicílico, considera-se que uma relação causal entre associações de dose fixa que contenham ácido acetilsalicílico e a **síndrome de Kounis** é, pelo menos, uma possibilidade razoável e a secção 4.8 do RCM deve ser atualizada em conformidade, juntamente com uma advertência na secção 4.4.

Tendo em conta as notificações de casos pós-comercialização sobre os riscos de **exposição acidental (intoxicação pediátrica)**, o folheto informativo deve ser atualizado em conformidade, a fim de destacar a necessidade de conservar o medicamento num local seguro.

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

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

Com base nas conclusões científicas relativas à cafeína / codeína / paracetamol / propifenazona, ácido acetilsalicílico / cafeína / codeína / paracetamol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) cafeína / codeína / paracetamol / propifenazona, ácido acetilsalicílico / cafeína / codeína / paracetamol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

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

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~~)

Distúrbio de utilização de opioides

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2

Modo de administração

...

Objetivos e descontinuação do tratamento

Antes de iniciar o tratamento com [nome do medicamento], deve ser acordada, em conjunto com o doente, uma estratégia de tratamento que inclua a duração e os objetivos do tratamento, bem como um plano para o fim do tratamento, de acordo com as diretrizes para o tratamento da dor. Durante o tratamento, deve haver contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento, considerar a descontinuação e ajustar as doses, se necessário. Quando o doente não necessita mais da terapêutica com codeína, pode ser aconselhável diminuir a dose gradualmente para prevenir os sintomas de abstinência. Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ser considerada a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão de doença subjacente (ver secção 4.4).

Duração do tratamento

Quando já existir um texto que especifique uma duração máxima de utilização, deve ser acrescentada a esse texto a seguinte redação, em vez de o substituir.

[Nome do medicamento] não deve ser utilizado durante mais tempo do que o necessário.

- Secção 4.4

A advertência existente deve ser atualizada do seguinte modo: (a redação existente da advertência em causa deve ser substituída pelo parágrafo seguinte, conforme aplicável):

Tolerância e distúrbio de utilização de opioides (abuso e dependência)

A administração repetida de opioides, tais como [nome do medicamento], pode causar tolerância, dependência física e psicológica, e pode levar ao distúrbio de utilização de opioides (DUO). A utilização repetida de [nome do medicamento] pode levar a um distúrbio de utilização de opioides (DUO). Uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de DUO. O abuso ou a utilização inadequada intencional de [nome do medicamento] pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolvimento de distúrbios de utilização de opioides é maior em doentes com historial pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de distúrbios de utilização de substâncias (incluindo distúrbio de consumo de álcool), em consumidores habituais de tabaco ou em doentes com historial pessoal de outros problemas de saúde mental (por exemplo, depressão major, ansiedade e perturbação da personalidade).

Antes de iniciar o tratamento com [nome do medicamento] e durante o tratamento, devem ser acordados, em conjunto com o doente, os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação. (ver secção 4.2). Antes e durante o tratamento, o doente também deve ser informado dos riscos e sinais de distúrbio de utilização de opioides. Se estes sinais ocorrerem,

os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico.

Os doentes terão de ser monitorizados para detecção de sinais de comportamento de procura de medicamentos (p. ex., pedidos de reabastecimento demasiado precoces). Isto inclui a revisão de opioides e medicamentos psicoativos concomitantes (como as benzodiazepinas). Para doentes com sinais e sintomas de DUO, deve ser considerada a consulta com um especialista em dependências.

- Secção 4.8

Deve ser acrescentado o seguinte parágrafo sob a tabela ou descrição que resume os efeitos indesejáveis:

Toxicodependência

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

Folheto informativo

A redação existente na advertência em causa deve ser substituída pelo seguinte texto destacado a negrito e sublinhado, conforme adequado.

- Secção 2

Advertências e precauções

Tolerância, dependência e adição

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

A utilização repetida de opioides pode provocar a diminuição da eficácia do medicamento (pode desenvolver habituação ao medicamento, também designada por tolerância). A utilização repetida de [nome do medicamento] pode também levar a dependência, abuso e adição, o que pode provocar uma sobredosagem potencialmente fatal. O risco destes efeitos indesejáveis pode aumentar com uma dose mais elevada e uma duração de utilização mais longa.

A dependência ou adição podem fazê-lo sentir que já não controla a quantidade de medicamento que necessita de tomar ou a frequência com que precisa de tomar.

O risco de se tornar dependente ou viciado varia de pessoa para pessoa. Poderá apresentar um risco maior de se tornar dependente de ou viciado em [nome do medicamento] se:

- **Tem historial pessoal ou familiar de abuso ou dependência de álcool, medicamentos sujeitos a receita médica ou drogas ilegais («dependência»).**
- **É fumador.**
- **Já teve problemas de humor (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade) ou já foi tratado por um psiquiatra para outras doenças do foro mental.**

Se se aperceber de algum dos sinais seguintes durante a toma de [nome do medicamento], pode ser um sinal de que se tornou dependente ou viciado:

- **Necessita de tomar o medicamento durante mais tempo do que o aconselhado pelo seu médico**

- **Precisa de tomar mais do que a dose recomendada**
- **Poderá sentir que necessita de continuar a tomar o medicamento, mesmo quando este não ajuda a aliviar a sua <dor> <ou> <febre>.**
- **Está a utilizar o medicamento por outros motivos que não os prescritos, por exemplo, «para manter a calma» ou «para ajudar a dormir»**
- **Fez tentativas repetidas e sem êxito para deixar de utilizar ou para controlar a utilização deste medicamento**
- **Quando para de tomar o medicamento, se sente indisposto e se sente melhor quando volta a tomar o medicamento («efeitos de abstinência»)**

Se detetar qualquer um destes sinais, fale com o seu médico para discutir a melhor via de tratamento para si, incluindo quando é adequado parar e como parar com segurança (ver secção 3, «Se parar de tomar [nome do medicamento]»).

- Secção 3

3. Como utilizar [nome do medicamento]

<<Tome> <Utilize> este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico <ou farmacêutico>. Fale com o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se tiver dúvidas.>

<A dose recomendada é...>

Antes de iniciar o tratamento, e regularmente durante o tratamento, o seu médico discutirá consigo o que pode esperar da utilização de [nome do medicamento], quando e durante quanto tempo precisa de o tomar, quando contactar o seu médico, e quando precisa de o interromper (ver também «Se parar de tomar [nome do medicamento]»).

Quando já existir um texto que especifique uma duração máxima de utilização, deve ser acrescentada a esse texto a seguinte redação, em vez de o substituir.

[Nome do medicamento] deve ser utilizado durante o menor período de tempo necessário para aliviar os sintomas.

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

Apneia central do sono

Se ainda não estiver implementada uma redação semelhante, são recomendadas as seguintes alterações à informação do medicamento das associações de dose fixa contendo codeína (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

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 apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o

risco de ACS de forma dependente da dose. Nos doentes que apresentam ACS, deve considerar-se diminuir a dose 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, tais como apneia do sono (pausas na respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (baixo nível de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir pausas na respiração durante o sono, despertares noturnos devido a falta de ar, dificuldades em manter o sono ou sonolência excessiva durante o dia. Se o doente ou outra pessoa observarem estes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico poderá considerar uma redução da dose.

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

Hiperalgesia

Se ainda não estiver implementada uma redação semelhante, são recomendadas as seguintes alterações à informação do medicamento das associações de dose fixa contendo codeína (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~).

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

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

Folheto informativo

- Secção 2

Advertências e precauções

Fale com o seu médico <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro> se sentir algum dos sintomas seguintes enquanto <tomar> <utilizar> [nome do medicamento]

Sofre de dor ou aumento de sensibilidade à dor (hiperalgesia) que não responde a uma dose mais elevada do seu medicamento.

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

Interação medicamentosa com gabapentinoides

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

Deve ser aditada uma interação com a seguinte redação: Se já estiver incluída uma redação idêntica na secção 4.5 do RCM, como «A utilização concomitante de <nome do 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 na secção 4.5 do RCM não estiver já incluída uma redação idêntica à da frase anterior, a nova frase proposta pode ser adicionada diretamente após qualquer redação existente sobre a interação com outros medicamentos de ação central que possa resultar numa potenciação dos efeitos no SNC (p. ex., diretamente após «Em caso de utilização concomitante de <nome do medicamento> e outros medicamentos de ação central, incluindo o álcool, deve ser considerada uma potenciação dos efeitos no SNC (ver secção 4.8).»).

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

Folheto informativo

- Secção 2

A adicionar a uma lista de pontos 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 a epilepsia ou a dor devido a problemas nervosos (dor neuropática)

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

Pancreatite e disfunção do esfíncter de Oddi

Resumo das Características do Medicamento

A redação existente na advertência em causa deve ser substituída pelo seguinte texto destacado a negrito e sublinhado, conforme adequado.

- Secção 4.4

Afecções 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, os medicamentos que contêm codeína devem ser administrados com precaução em doentes com pancreatite e doenças do trato biliar.

- Secção 4.8

Se as RAM «pancreatite» e «disfunção do esfíncter de Oddi» já estiverem incluídas na secção 4.8 com outra frequência, a frequência existente deve ser mantida.

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

pancreatite

ou para as associações de dose fixa em que a pancreatite já conste da lista:

«pancreatite, **incluindo pancreatite** aguda em doentes submetidos a colecistectomia»

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Afeções hepatobiliares», com uma frequência «desconhecida»:

disfunção do esfíncter de Oddi

Folheto informativo

- Secção 2

A redação existente na advertência em causa deve ser substituída pelo seguinte texto destacado a negrito e sublinhado, conforme adequado.

Advertências e precauções

[...]

Contacte o seu médico se sentir dores fortes na parte superior do abdómen e que podem irradiar para as costas, náuseas, vômitos ou febre, uma vez que estes sintomas podem estar associados à inflamação do pâncreas (pancreatite) e do sistema do trato biliar.

- Secção 4.

Outros efeitos indesejáveis possíveis:

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 conhecido como disfunção do esfíncter de Oddi), por exemplo, dores fortes na parte superior do abdómen e que podem irradiar para as costas, náuseas, vômitos ou febre.

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

Síndrome de Kounis

Se ainda não estiver implementada uma redação semelhante, são recomendadas as seguintes alterações à informação do medicamento das associações de dose fixa que contêm ácido acetilsalicílico (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~).

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

(...)

Foram notificados casos de síndrome de Kounis em doentes tratados com medicamentos que contêm ácido acetilsalicílico. A síndrome de Kounis foi definida como sintomas cardiovasculares secundários a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade associados à constricção das artérias coronárias e que podem provocar enfarte do miocárdio.

- Secção 4.8

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Cardiopatias», com uma frequência «desconhecida»:

Síndrome de Kounis

Folheto informativo

- Secção 2

Advertências e precauções

O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Foram notificados sinais de reação alérgica a este medicamento, incluindo problemas respiratórios, inchaço do rosto e da região do pescoço (angioedema), dor no peito, com o ácido acetilsalicílico. Pare imediatamente de tomar [nome do medicamento] e contacte imediatamente o seu médico ou o serviço de emergência médica se notar algum destes sinais.

- Secção 4

Efeitos indesejáveis possíveis

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

Dor no peito, que pode indiciar uma reação alérgica potencialmente grave designada síndrome de Kounis.

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

Exposição accidental e conservação em local seguro e protegido

Folheto informativo

- Secção 5.

Onde deve conservar <nome do medicamento>

[...]

Deve ser acrescentada a informação seguinte. Se existir texto relativo às recomendações de conservação (por exemplo, no que respeita à temperatura ou ao local fechado à chave), acrescente o novo texto imediatamente acima ou abaixo da informação existente, conforme aplicável.

Conserve este medicamento num local seguro e protegido, onde outras pessoas não possam aceder ao mesmo. Pode causar danos graves e ser fatal para outras pessoas a quem o medicamento não se destina.

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 janeiro de 2026
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	15 de março de 2026
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	14 de maio de 2026