

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 codeína/ibuprofeno, as conclusões científicas são as seguintes:

- Atendendo às notificações de casos pós-comercialização e aos dados da literatura disponíveis sobre **o risco de dependência/abuso de medicamentos** e tendo em conta as advertências existentes noutras informações de medicamentos que contêm opioides como o tramadol, é necessário proceder a uma atualização das secções 4.2, 4.4 e 4.8 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) para reforçar a rotulagem sobre o risco de dependência/abuso de medicamentos ao adicionar consequências negativas da perturbação associada ao consumo de opioides e os fatores de riscos identificados de acordo com as redações já implementadas para outros opioides, e ao recomendar a implementação de uma estratégia medicamentosa antes de iniciar a toma de codeína para limitar a duração do tratamento.
- Atendendo aos dados da literatura disponíveis sobre a **síndrome de apneia central do sono (ACS)** e um potencial efeito de classe dos opioides, deve efetuada uma alteração a uma advertência na secção 4.4 para descrever o risco de síndrome de apneia central do sono com a codeína.
- Atendendo aos dados da literatura disponíveis sobre a **hiperalgesia**, é necessário proceder a uma atualização da secção 4.4 do RCM para alertar para o risco de hiperalgesia com codeína.
- Atendendo às notificações de casos pós-comercialização e aos dados da literatura disponíveis sobre o ibuprofeno, considera-se existir pelo menos uma possibilidade razoável de uma relação causal entre codeína/ibuprofeno e a **síndrome de Kounis**, pelo que a secção 4.8 do RCM deve ser atualizada em conformidade, juntamente com uma advertência na secção 4.4.
- Atendendo às notificações de casos pós-comercialização disponíveis sobre os riscos de **intoxicação pediátrica**, o folheto informativo deve ser alterado em conformidade para destacar a necessidade de conservar os medicamentos combinados de dose fixa num local seguro.
- Atendendo aos dados da literatura disponíveis sobre a interação entre opioides e os gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) e tendo em conta as advertências existentes noutras informações de medicamentos que contêm opioides, é necessário proceder a uma atualização da secção 4.5 do RCM para refletir as **interações com os gabapentinoides**.
- Atendendo aos dados disponíveis sobre **pancreatite/disfunção do esfíncter de Oddi** da literatura e das notificações espontâneas, incluindo em alguns casos uma relação temporal estreita e considerando um mecanismo de ação plausível, considera-se existir pelo menos uma possibilidade razoável de uma relação causal entre codeína e pancreatite/disfunção do esfíncter de Oddi, pelo que a informação do medicamento deve ser alterada em conformidade.

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

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

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

O CMDh recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Anexo II

Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

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

Perturbações associadas ao consumo de opioides

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2

Aplica-se a seguinte menção <no caso de receita médica> sempre que a combinação de dose fixa possa estar disponível sem receita médica.

Modo de administração

...

Objetivos do tratamento e descontinuação

Antes de iniciar o tratamento com [nome do medicamento], devem ser acordados com o doente uma estratégia de tratamento, incluindo a duração do tratamento e os objetivos do tratamento, e um plano para o fim do tratamento, de acordo com as diretrizes de gestão de dor. Durante o tratamento, <no caso de receita médica>, deve existir um contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de um tratamento contínuo, considerar a descontinuação e ajudar as dosagens, se necessário. Quando um doente já não necessita de terapêutica com codeína, pode ser aconselhável uma redução gradual da dose para prevenir sintomas de privação. Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ser considerada a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente (ver secção 4.4).

Duração do tratamento

[Nome do medicamento] não deve ser utilizado por um período de tempo superior ao necessário.

- Secção 4.4

A advertência existente deve ser alterada da seguinte forma (deve ser tida em conta a redação existente na advertência em causa):

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

Pode desenvolver-se tolerância, dependência física e psicológica e perturbação associada ao consumo de opioides (OUD) após a administração repetida de opioides como [nome do medicamento]. A utilização repetida de [nome do medicamento] pode resultar em OUD. Uma dose mais elevada e um tratamento com opioides mais prolongada pode aumentar o risco de desenvolver OUD. O abuso ou a utilização indevida intencional de [nome do medicamento] pode resultar em sobredosagem e/ou morte.

Foram notificados resultados clínicos graves, incluindo morte, em associação com o abuso ou a dependência das combinações de codeína/ibuprofeno, especialmente quando tomadas durante períodos de tempo prolongados e em doses superiores às recomendadas. Estes incluíram notificações de perfurações gastrointestinais, hemorragias gastrointestinais, anemia grave, insuficiência renal, acidose tubular renal e hipocaliemia grave associadas ao componente ibuprofeno.

O risco de desenvolver OUD aumenta em doentes com um histórico pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de perturbações associadas ao consumo de substâncias (incluindo perturbação associada ao consumo de álcool), em atuais consumidores de tabaco ou em doentes com um 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, devem ser acordados com o doente objetivos de tratamento e um plano de descontinuação (ver secção 4.2). Antes e durante o tratamento, o doente deve ser informado em relação aos riscos e sinais de OUD, bem como sobre os resultados graves. Se estes sinais ocorrerem, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico. Os sintomas de privação, como inquietação e irritabilidade, podem ocorrer assim que o medicamento é interrompido.

Os doentes irão necessitar de monitorização quanto a sinais de comportamento de procura de medicamentos (por exemplo, pedidos de novas prescrições demasiado cedo). Esta inclui a revisão de opioides concomitantes e medicamentos psicoativos (como as benzodiazepinas). Para doentes com sinais e sintomas de OUD, deve ser considerada a possibilidade de consultar um especialista em adições.

- Secção 4.8

O seguinte parágrafo deve ser adicionado sob a tabela ou na descrição que resume os efeitos indesejáveis:

Dependência do medicamento

A utilização repetida de [nome do medicamento] pode resultar em dependência do medicamento, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência do medicamento 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

A redação existente sobre a advertência em questão deve ser apresentada de forma proeminente como uma advertência em caixa e o texto existente deve ser tido em consideração da seguinte forma.

- Secção 2

Advertências e precauções

Tolerância, dependência e adição

Este medicamento contém codeína, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de opioides pode tornar o medicamento menos eficaz (desenvolve habituação, conhecida como tolerância). A utilização repetida de [nome do medicamento] pode também resultar em dependência, abuso e adição, que podem resultar em sobredosagem potencialmente fatal. Se estiver a tomar <Nome do medicamento> por um período superior ao recomendado ou em doses superiores às recomendadas, **o risco destes efeitos indesejáveis pode aumentar e** apresenta **também** um risco de danos graves. Estes incluem danos graves no estômago/intestino e rins, bem como níveis muito baixos de potássio no sangue. Estes podem ser fatais (ver secção 4).

A dependência ou a adição podem fazer com que sinta 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 se tornar dependente ou adicto 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 aconselhado 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 "ajudar a dormir"

- Fez repetidas tentativas infrutíferas de deixar 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 a melhor via de tratamento para si, incluindo quando é adequado parar e como fazê-lo em segurança (ver secção 3, Se parar de tomar [nome do medicamento]).

- Secção 3

3. Como tomar [nome do medicamento]

Aplica-se a seguinte menção <Se o [nome do medicamento] lhe tiver sido prescrito,> sempre que a combinação de dose fixa possa estar disponível sem receita médica.

<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...>

<Se [nome do medicamento] lhe tiver sido prescrito,>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 parar (ver também Se parar de tomar [nome do medicamento]).

Apneia central do sono

Se ainda não estiver implementada uma redação semelhante, recomendam-se as seguintes alterações à informação de medicamentos que contêm codeína/ibuprofeno (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto 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 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.

Hiperalgisia

Se ainda não estiver implementada uma redação semelhante, recomendam-se as seguintes alterações à informação de medicamentos que contêm codeína/ibuprofeno (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto eliminado rasurado).

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

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> <ou enfermeiro> se tiver algum dos seguintes sintomas enquanto <toma> <utiliza> [nome do medicamento]

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

Síndrome de Kounis

Se ainda não estiver implementada uma redação semelhante, recomendam-se as seguintes alterações à informação de medicamentos que contêm codeína/ibuprofeno (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto 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 medicamento que contém ibuprofeno, tal como [nome do medicamento]. A síndrome de Kounis foi definida como sintomas cardiovasculares secundários a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade-associada à constrição das artérias coronárias e potencialmente conducente a enfarte do miocárdio.

- Secção 4.8

Deve ser adicionada a seguinte reação adversa na classe de sistemas de órgãos 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]

Com ibuprofeno, foram notificados sinais de reação alérgica a este medicamento, incluindo problemas respiratórios, inchaço da face e da região do pescoço (angioedema) e dor no peito. Pare imediatamente de tomar [nome do medicamento] e contacte imediatamente o seu médico ou os serviços de emergência médica se detetar algum destes sinais.

- Secção 4

Efeitos indesejáveis possíveis

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

Dor no peito, que pode ser um sinal de uma reação alérgica potencialmente grave chamada síndrome de Kounis.

Exposição acidental e conservação num local seguro

Folheto informativo

- Secção 5.

Onde deve conservar <nome do medicamento>

[...]

Devem ser adicionadas as seguintes informações. Se já existir texto relativo à recomendações de conservação (por exemplo, relativamente à temperatura ou a um espaço fechado), adicionar o novo texto diretamente acima ou diretamente abaixo das informações existentes, conforme adequado.

Conserve este medicamento num espaço de conservação seguro, inacessível a outras pessoas. Pode causar danos graves e ser fatal nas pessoas para as quais não se destina.

Interação medicamentosa com gabapentinoides

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

Uma interação deve ser adicionada da seguinte forma. Se já estiver incluída uma redação na secção 4.5 do RCM semelhante a "A utilização 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 não estiver incluída uma redação semelhante à da frase anterior na secção 4.5 do RCM, a nova frase proposta pode ser adicionada diretamente após qualquer redação existente sobre a interação com outros medicamentos de ação central que pode resultar numa potenciação dos efeitos do SNC (por exemplo, diretamente após "Em utilização concomitante do <produto> e outros medicamentos de ação central, incluindo álcool, deve ser tida em consideração uma potenciação dos efeitos do SNC (ver secção 4.8).").

A utilização concomitante 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 enumeração existente na secção "Outros medicamentos e <nome do medicamento>" (por exemplo, com subcabeçalho "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 dor devido a neuralgia (dor neuropática)

Afeções hepatobiliares, pancreatite e disfunção do esfíncter de Oddi

Resumo das Características do Medicamento

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

- Secção 4.4

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, a codeína/ibuprofeno tem de ser administrada com cuidado em doentes com pancreatite e doenças do trato biliar.

- Secção 4.8

Se as reações adversas "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 adicionada a seguinte reação adversa na classe de sistemas de órgãos Doenças gastrointestinais com uma frequência "desconhecida":

pancreatite.

Deve ser adicionada a seguinte reação adversa na classe de sistemas de órgãos Afeções hepatobiliares com uma frequência "desconhecida":

disfunção do esfíncter de Oddi

Folheto Informativo

- Secção 2

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

Advertências e precauções

[...]

Contacte o seu médico se sentir dor no abdómen superior (possivelmente irradiando 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 efeitos indesejáveis possíveis:

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

Os 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, dor no abdômen superior grave (possivelmente irradiando para as costas) náuseas, vômitos ou febre.

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 julho/ 2024 |
| Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição: | 08/09/2024 |
| Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado): | 07/11/2024 |