

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/paracetamol, as conclusões científicas são as seguintes:

- a) Em vista dos dados da literatura disponíveis e de notificações espontâneas sobre **interação entre opioides e gabapentinoides** (gabapentina e pregabalina), e levando em conta as advertências existentes noutra informação do medicamento de medicamentos que contêm opioides, justifica-se uma atualização da secção 4.5 do RCM, de modo a refletir a interação com gabapentinoides.
- b) Em vista dos dados disponíveis sobre **disfunção do esfíncter de Oddi** da literatura e notificações espontâneas, e considerando um mecanismo de ação plausível, uma relação causal entre codeína/paracetamol e disfunção do esfíncter de Oddi é considerada, no mínimo, uma possibilidade razoável. Por conseguinte, a informação do medicamento deve ser alterada em conformidade e justifica-se uma atualização das secções 4.4 e 4.8.
- c) Em vista dos dados disponíveis da literatura sobre **hiperalgesia**, e levando em conta as advertências existentes noutra informação do medicamento de medicamentos que contêm opioides, tais como codeína, morfina e codeína/ibuprofeno, é considerada justificada uma atualização da secção 4.4 do RCM para alertar contra o risco de hiperalgesia com codeína.
- d) Em vista dos dados da literatura disponíveis sobre **apneia central do sono (ACS)** e um potencial efeito de classe dos opioides, uma advertência na secção 4.4 deve ser alterada para descrever o risco de apneia central do sono com a codeína.
- e) Em vista dos dados da literatura disponíveis sobre o risco de **perturbações pela utilização de opioides (PUO)**, e levando em conta as advertências existentes noutra informação do medicamento de medicamentos que contêm opioides, tais como codeína, tramadol e codeína/ibuprofeno, justifica-se uma atualização das secções 4.2, 4.4 e 4.8 do RCM para reforçar a rotulagem em termos do risco de dependência/abuso de substâncias, ao adicionar as consequências negativas da perturbação por utilização de opioides e os fatores de risco identificados, de acordo com as redações já implementadas para outros opioides e pela recomendação para o estabelecimento de uma estratégia farmacológica antes de se iniciar a codeína, para limitar a duração do tratamento.
- f) Em vista dos dados da literatura disponíveis e de notificações espontâneas sobre **exposição acidental (intoxicação pediátrica)**, o folheto informativo deve ser alterado em conformidade para realçar a necessidade de conservar o medicamento num local seguro.

O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm codeína/paracetamol deve ser alterada em conformidade.

O Folheto Informativo deve ser alterado em conformidade.

Atualização da secção 2 do FI com o acrescento de uma **advertência em “caixa preta”** sobre a natureza do medicamento que contêm opioides e o risco de dependência e adição, em linha com a advertência acordada recentemente no procedimento PSUSA para o monocomponente codeína (PSUSA/00000843/202501).

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/paracetamol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) codeína/paracetamol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh recomenda a alteração dos termos da(s) autorizaçāo(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)>

a. Interação medicamentosa com gabapentinoides

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.5

Deve ser acrescentada uma interação com a seguinte redação:

Já estiver incluída uma redação idêntica na secção 4.5 do RCM, tal como "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 esta redação 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 fármacos de ação central que pode resultar numa potenciação de efeitos a nível do SNC.

Deve ser incluída uma referência à secção 4.4 apenas se a interação que resulta num efeito aditivo no SNC e em depressão respiratória também estiver descrita na secção 4.4. Não há proposta de texto novo para a secção 4.4.

A utilização concomitante 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

A ser adicionado a uma lista de pontos existente na secção "Outros medicamentos e <nome do medicamento>" (p. ex., 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)**

b. Disfunção do esfíncter de Oddi e afeções hepatobiliares

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser acrescentada uma advertência com a seguinte redação:

A redação existente da advertência em causa deve ser substituída pelo texto seguinte realçado a 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, a codeína/paracetamol tem de ser administrada com cuidado em doentes com pancreatite e doenças do trato biliar.

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser acrescentada à CSO “Afeções hepatobiliares” com uma frequência “desconhecida”:

Se a RAM “disfunção do esfíncter de Oddi” já estiver incluída na secção 4.8 com outra frequência, a frequência existente deve ser mantida.

disfunção do esfíncter de Oddi

Folheto informativo

- Secção 2

A redação existente da advertência em causa deve ser substituída pelo texto seguinte realçado a negrito e sublinhado, conforme apropriado.

Advertências e precauções

[...]

Contacte o seu médico se sentir dor no abdómen superior (possivelmente irradiando para as costas) náuseas, vómitos 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)

problema que afeta uma válvula nos intestinos (disfunção do esfíncter de Oddi)

c. Hiperalgesia

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Se ainda não foi adotada uma redação comparável, recomendam-se as seguintes atualizações da informação do medicamento para medicamentos que contêm a associação de codeína/paracetamol:

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 hiperalgesia induzida por opioides. Pode ser indicada uma redução da dose ou a revisão do tratamento.

Folheto informativo

- Secção 2

Advertências e precauções

Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver alguns dos seguintes sintomas enquanto está a <tomar> <utilizar> <nome do medicamento>

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

d. Distúrbios respiratórios relacionados com o sono, incluindo apneia central do sono

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser acrescentada uma advertência com a seguinte redação:

O texto a seguir deve ser apresentado em separado, independentemente da informação já existente sobre depressão respiratória mencionada no parágrafo “Riscos associados à utilização concomitante de sedativos, tais como benzodiazepinas e fármacos relacionados”.

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.

e. Perturbação pela utilização de opioides (PUO)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2

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 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

Nos casos em que já existe texto que especifica uma duração máxima de utilização, a seguinte redação deve ser acrescentada, em vez de substituir o referido texto.

A duração do tratamento deve ser a mais curta possível, e se não for alcançado um alívio efetivo da dor, os doentes/cuidadores devem ser aconselhados a procurar a opinião de um médico.

- Secção 4.4

A advertência existente deve ser alterada da seguinte forma (a redação existente da advertência em questão deve ser substituída pelo seguinte parágrafo, conforme apropriado):

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. 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. Se estes sinais ocorrerem, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico.

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 por baixo da 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 da advertência em causa deve ser substituída pelo texto seguinte realçado 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] pode também 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 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"**
- **Faz 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]

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

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]).

Nos casos em que já existe texto que especifica uma duração máxima de utilização, a seguinte redação deve ser acrescentada, em vez de substituir o referido texto.

[Nome do medicamento] deve ser utilizado durante a menor duração necessária para o alívio dos sintomas. Se não for alcançado um alívio efetivo da dor enquanto está a tomar o medicamento, deve procurar aconselhamento médico.

f. Exposição acidental e conservação num local seguro

Folheto informativo

- Secção 5.

Onde deve guardar <nome do medicamento>

[...]

Deve ser acrescentada a seguinte informação. Se já existe texto sobre recomendações de conservação (p. ex., sobre a temperatura ou um espaço fechado à chave), adicionar o texto novo diretamente acima ou abaixo da informação existente, conforme apropriado.

Conservar 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.

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 novembro de 2025
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	28 de dezembro de 2025
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	26 de fevereiro de 2026