

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 o dexcetoprofeno / tramadol, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os relatórios de casos pós-comercialização disponíveis para o monocomponente (tramadol) e os dados da literatura sobre o risco de toxicodependência/utilização excessiva do medicamento, e tendo em conta as advertências existentes noutras informações sobre produtos que contêm opióides, o LMS considera que uma atualização das secções 4.2, 4.4 e 4.8 do RCM para reforçar a relevância sobre o risco de toxicodependência/ utilização excessiva do medicamento, acrescentando as consequências negativas do **perturbação do uso de opióides (PUO)** os fatores de risco identificados em conformidade com os textos já implementadas para outros opióides. (*hidromorfona PSUSA/00001686/202411, tapentadol PSUSA/00002849/202411, codeína/ibuprofeno PSUSA/00000850/202312, diamorfina PSUSA/00001028/202411, buprenorfina EMEA/H/C/PSUSA/00000459/202309*). É necessária uma atualização da secção 5 do folheto informativo, para atualizar/clarificar as condições de armazenamento em conformidade com o anterior Tramadol PSUSA (procedimento n.º: PSUSA/00003002/202306).

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre a interação entre os opióides e os gabapentinóides (gabapentina e pregabalina), e tendo em conta as advertências existentes noutras informações sobre o produto de produtos que contêm opióides, o LMS considera que se justifica uma atualização da secção 4.5 do RCM para refletir as **interações com os gabapentinóides**.

Além disso, tendo em vista os dados disponíveis para o monocomponente (dexcetoprofeno) sobre a **síndrome de Kounis e erupção medicamentosa fixa**, da literatura e de relatos espontâneos. O PRC concluiu que é necessário alterar as informações sobre os produtos que contêm Dexcetoprofeno (Procedimento n.º PSUSA/00000997/202410).

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 para dexcetoprofeno / tramadol, o CMDh considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(êm) dexcetoprofeno / tramadol 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~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4,2

Método de administração

...

Objetivos do tratamento e interrupção

Antes de iniciar o tratamento com [nome do medicamento], deve ser definida 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 de gestão da dor. Durante o tratamento, deve haver um contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuar o tratamento, considerar a descontinuação e ajustar as dosagens, se necessário. Quando um doente já não necessita de tratamento com [nome do produto], pode ser aconselhável reduzir gradualmente a dose para evitar sintomas de abstinência. 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).

- Secção 4,4

Uma advertência deve ser alterada do seguinte modo (o texto existente no tópico em causa deve ser substituído pelo parágrafo seguinte, conforme adequado):

Tolerância e perturbação do uso de opióides (abuso e dependência)

A administração repetida de opióides, como o [nome do produto], pode dar origem a tolerância, dependência física e psicológica e perturbação do uso de opióides (PUO). Uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opiáceos podem aumentar o risco de desenvolvimento de PUO. A utilização abusiva ou intencional de [nome do produto] pode resultar em overdose e/ou morte. O risco de desenvolver PUO é maior em doentes com antecedentes pessoais ou familiares (pais ou irmãos) de perturbações relacionadas com o consumo de substâncias (incluindo perturbações relacionadas com o consumo de álcool), em utilizadores atuais de tabaco ou em doentes com antecedentes pessoais de outras perturbações de saúde mental (por exemplo, depressão major, ansiedade e perturbações da personalidade).

Antes de iniciar o tratamento com [nome do produto] e durante o tratamento, 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 deve também ser informado sobre os riscos e os sinais da PUO. Se estes sinais ocorrerem, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico.

Os doentes terão de ser monitorizados para detetar sinais de comportamento de procura de medicamentos (por exemplo, pedidos de recargas demasiado cedo). Isto inclui a análise de opióides e psicofármacos concomitantes (como as benzodiazepinas). Para os doentes com sinais e sintomas de PUO, deve ser considerada a consulta de um especialista em toxicodependência.

Deve ser adicionado um aviso da seguinte forma:

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

(...)

Foram relatados casos de síndrome de Kounis em pacientes tratados com dextetoprofeno. A síndrome de Kounis tem sido definida como sintoma cardiovascular secundário a uma reação alérgica ou hipersensível associada à constrição das artérias coronárias que potencialmente causa o enfarte do miocárdio.

- Secção 4.5

O uso concomitante de opioides com medicamentos sedativos como **gabapentinoides (gabapentina e pregabalina)**, benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados ~~aumenta o risco de~~ **pode resultar em sedação**, depressão respiratória, **hipotensão, sedação profunda**, coma e **ou** morte por causa do efeito depressivo aditivo do SNC. A dose e a duração do uso concomitante devem ser limitadas (ver secção 4,4)

- Secção 4.8

*Devem ser acrescentadas as seguintes informações abaixo da tabela de descrição das reações adversas, na subsecção c. **Descrição de reações adversas selecionadas***

Dependência do medicamento

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

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas no SOC Distúrbios Cardíacos com uma frequência não conhecida:

Síndrome de Kounis

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas no SOC Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo com uma frequência não conhecida:

Erupção medicamentosa fixa

Folheto informativo

- Secção 2

Uma advertência deve ser alterada do seguinte modo (o texto existente no tópico em causa deve ser substituído pelo parágrafo seguinte, conforme adequado):

Advertências e precauções

Deve ser acrescentado um aviso com caixa preta diretamente no subtítulo "Tolerância, dependência e

vício”, como se segue:

Tolerância, dependência e vício

Este medicamento contém Tramadol, que é um opióide. Pode causar dependência e/ou vício.

Este medicamento contém tramadol, que é um medicamento opióide. O uso repetido de opióides pode resultar numa diminuição da eficácia do medicamento (habituação, conhecida como tolerância). O uso repetido de [nome do medicamento] também pode levar à dependência, abuso e vício, o que pode resultar em overdose com risco de vida. O risco destes efeitos secundários pode aumentar com uma dose mais elevada e uma duração de utilização mais prolongada.

A dependência ou o vício podem fazer com que sintas que já não controlas a quantidade de medicamento que precisas de tomar ou a frequência com que o deves fazer.

O risco de se tornar dependente ou viciado varia de pessoa para pessoa. Pode ter um maior risco de se tornar dependente ou viciado em [nome do produto] se:

- O utente ou alguém da sua família já abusou ou esteve dependente do álcool, de medicamentos sujeitos a receita médica ou de drogas ilegais ("dependência").

- És fumador.

- Alguma vez teve problemas de humor (depressão, ansiedade ou perturbação da personalidade) ou foi tratado por um psiquiatra para outras doenças mentais.

- Se notar algum dos seguintes sinais enquanto estiver a tomar [nome do produto], pode ser um sinal de que se tornou dependente ou viciado:

- Necessitas de tomar o medicamento durante mais tempo do que o recomendado pelo seu médico

- Necessitas de tomar mais do que a dose recomendada

- Podes sentir que precisas de continuar a tomar o teu medicamento, mesmo quando não ajuda a aliviar a tua dor.

- Estás a utilizar o medicamento por razões diferentes das prescritas, por exemplo, "para ficar calmo" ou "para ajudar a dormir"

- Fiz tentativas repetidas e infrutíferas para parar ou controlar a utilização do medicamento

- Quando páras de tomar o medicamento sentes-te mal, e sentes-te melhor quando volta a tomar o medicamento ("efeitos de abstinência")

- Se notar algum destes sinais, fale com o teu médico para discutir a melhor forma de tratamento para si, incluindo quando é apropriado parar e como parar em segurança (ver secção 3, Se parares de tomar [nome do medicamento]).

Síndrome de Kounis

O que precisas saber antes de tomar [produto]

Foram relatados sinais de reacção alérgica a este medicamento, incluindo problemas respiratórios, inchaço da região do rosto e pescoço (angioedema). dor no peito, com

dexcetoprofeno. Pare imediatamente [nome do produto] e contacte imediatamente o seu médico ou as urgências se notar algum destes sinais.

A acrescentar a uma lista de pontos existente na secção "Outros medicamentos e < nome do produto >" (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 secundários aumenta se estiver a tomar" (ou semelhante)).

- Gabapentina ou pregabalina para tratar a epilepsia e ou a dor devida a problemas nervosos (dor neuropática)

- Secção 3

Como tomar [nome do produto]

<Tome> <utilize> sempre 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 regularmente durante o tratamento, o seu médico falará consigo sobre o que pode esperar da utilização de [nome do medicamento], quando e durante quanto tempo precisa de o tomar, quando deve contactar o seu médico e quando deve interrompê-lo (ver também, Se parar de tomar [nome do produto]).

- Secção 4

Pare de usar o <nome do produto> e consulte imediatamente um médico se notar qualquer um dos seguintes sintomas:

Não conhecido (a frequência não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)

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

Erupção medicamentosa fixa

Não conhecido: a frequência não pode ser estimada com base nos dados disponíveis

Uma reação alérgica à pele conhecida como erupção medicamentosa fixa que pode incluir manchas redondas ou ovais de vermelhidão e inchaço da pele, bolhas e comichão. Também pode ocorrer escurecimento da pele nas áreas afetadas, que pode persistir após a cura. A erupção medicamentosa fixa geralmente volta a ocorrer no mesmo local (s) se o medicamento for tomado novamente.

- Secção 5.

A acrescentar diretamente por baixo da frase "Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças ":

Guarde este medicamento num local seguro e protegido, onde outras pessoas não possam aceder-lhe. Este medicamento pode causar danos graves e ser fatal para as pessoas se não tiver sido prescrito para elas.

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 setembro de 2025
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	2 de novembro de 2025
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	1 de janeiro de 2026