

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 a diamorfina, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre o risco de distúrbios de utilização de opioides associados aos opioides e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a diamorfina e os distúrbios de utilização de opioides é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm diamorfina deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre o risco de perturbações respiratórias relacionadas com o sono associadas aos opioides e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a diamorfina e as perturbações respiratórias relacionadas com o sono é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm diamorfina deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre os riscos de endocrinopatias induzidas por opioides e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a diamorfina e as endocrinopatias induzidas por opioides é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm diamorfina deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre os riscos associados às interações com gabapentinoides e anticolinérgicos associados aos opioides e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a diamorfina e as interações com gabapentinoides e anticolinérgicos é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm diamorfina deve ser alterada em conformidade.

Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre os riscos de síndrome de abstinência neonatal associada à utilização de diamorfina durante a gravidez e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a diamorfina e a síndrome de abstinência neonatal é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm diamorfina deve ser alterada em conformidade.

Tendo revisto 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 à diamorfina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) diamorfina 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 do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2

APENAS PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO:

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. 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 um doente deixar de necessitar de terapêutica com [nome do medicamento], pode ser aconselhável reduzir gradualmente a dose para evitar sintomas de abstinência (ver secção 4.4).

- Secção 4.4

Para as recomendações que se seguem, as redações semelhantes existentes nas advertências em causa devem ser substituídas pelos seguintes textos destacados a negrito e sublinhados, conforme adequado.

Devem ser adicionadas advertências com a seguinte redação:

PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE DOR (CENÁRIO DE EMERGÊNCIA):

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). 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 DUO é mais elevado em doentes com antecedentes pessoais ou familiares (pais ou irmãos) de perturbações do uso de substâncias (incluindo perturbação de uso de álcool), em consumidores atuais de tabaco ou em doentes com antecedentes pessoais de outras perturbações da saúde mental (por exemplo, depressão *major*, ansiedade e perturbações da personalidade).

Para doentes com sinais e sintomas de DUO, deve ser considerada a consulta com um especialista em dependências.

PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO:

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). O abuso ou a utilização inadequada intencional de [nome do medicamento] pode

resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolvimento de DUO é mais elevado em doentes com antecedentes pessoais ou familiares (pais ou irmãos) de perturbações do uso de substâncias (incluindo perturbação de uso de álcool), em consumidores atuais de tabaco ou em doentes com antecedentes pessoais de outras perturbações da saúde mental (por exemplo, depressão *major*, ansiedade e perturbações 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).

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

PARA TODOS OS MEDICAMENTOS:

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.

APENAS PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO:

Efeitos endócrinos

Os opioides, como a diamorfina, podem influenciar os eixos hipotálamo-hipófise-suprarrenal ou gonadal, especialmente após a utilização a longo-prazo. Algumas alterações que podem ser observadas incluem um aumento da prolactina sérica e diminuições do cortisol e da testosterona plasmáticos. Os sinais e sintomas clínicos podem manifestar-se a partir destas alterações hormonais. Em caso de suspeita de um efeito endócrino, como hiperprolactinemia ou insuficiência suprarrenal, recomenda-se a realização de testes laboratoriais adequados e pode considerar-se o ajuste do tratamento com <nome do medicamento>.

- Secção 4.5

Devem ser adicionadas interações com a seguinte redação:

PARA TODOS OS MEDICAMENTOS:

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

Eliminação da redação existente na secção 4.5 sobre a interação com anticolinérgicos, se presente, por exemplo: ~~A administração de agentes com efeitos antimuscarínicos (atropina e anticolinérgicos sintéticos) pode aumentar o risco de obstipação grave e/ou retenção urinária;~~ com a seguinte alteração/adição:

A administração concomitante de [nome do medicamento] com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, relaxantes musculares e medicamentos antiparkinsonianos) pode resultar num aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos.

- Secção 4.6

As recomendações relativas à utilização durante a gravidez devem ser alteradas do seguinte modo:

Para as recomendações que se seguem, a redação semelhante existente nas advertências em causa deve ser substituída pelo texto a seguir destacado a negrito e sublinhado, conforme adequado.

APENAS PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO:

Os recém-nascidos cujas mães receberam analgésicos opioides durante a gravidez devem ser monitorizados quanto a sinais da síndrome de abstinência neonatal. O tratamento pode incluir um opioide e cuidados de suporte.

- Secção 4.8

APENAS PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE DOR (CENÁRIO DE EMERGÊNCIA):

Devem ser adicionadas as seguintes informações abaixo da tabela de RAM na subsecção c. **Descrição das reações adversas selecionadas:**

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

- Secção 2.

Advertências e precauções

As redações semelhantes existentes nas advertências em causa devem ser substituídas pelos seguintes textos destacados a negrito e sublinhados, conforme adequado.

PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE DOR (CENÁRIO DE EMERGÊNCIA)

Tolerância, dependência e adição

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

Este medicamento contém diamorfina, que é um medicamento opioide. 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 utilizar ou a frequência com que precisa de o utilizar.

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

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

- Necessita de utilizar mais do que a dose recomendada

- Poderá sentir que necessita de continuar a utilizar o seu medicamento, mesmo quando este não ajuda a aliviar a sua dor.

- Está a utilizar o medicamento por outros motivos que não os prescritos, por exemplo, «manter a calma» ou «ajudá-lo a dormir»

- Fez tentativas repetidas e sem êxito para deixar de utilizar ou para controlar a utilização do medicamento

- Quando para de utilizar o medicamento, não se sente bem e sente-se melhor quando volta a utilizar o medicamento («efeitos de privação»)

Se notar algum 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 utilizar [nome do medicamento]»).

PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO:

Tolerância, dependência e adição

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

Este medicamento contém diamorfina, que é um medicamento opioide. 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.

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

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

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

- Necessita de utilizar mais do que a dose recomendada

- Está a utilizar o medicamento por outros motivos que não os prescritos, por exemplo, «manter a calma» ou «ajudá-lo a dormir»

- Fez tentativas repetidas e sem êxito para deixar de utilizar ou para controlar a utilização do medicamento

- Quando para de utilizar o medicamento, não se sente bem e sente-se melhor quando volta a utilizar o medicamento («efeitos de privação»)

Se notar algum 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 utilizar [nome do medicamento]»).

Advertências e precauções

[PARA TODOS OS MEDICAMENTOS:](#)

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.

[APENAS PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO:](#)

<Nome do medicamento>, tal como outros opioides, pode afetar a produção normal de hormonas no organismo, como o cortisol, a prolactina ou as hormonas sexuais, em particular se tiver utilizado <nome do medicamento> durante longos períodos de tempo. Os efeitos destas alterações hormonais podem incluir sensação de enjoo ou enjoos (incluindo vómitos), perda de apetite, cansaço, fraqueza, tonturas, pressão arterial baixa, infertilidade ou diminuição do desejo sexual. Além disso, as doentes do sexo feminino podem sofrer alterações no ciclo menstrual, enquanto os doentes do sexo masculino podem sentir impotência ou aumento do volume mamário. Se notar algum destes sinais, fale com o seu médico.

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

[PARA TODOS OS MEDICAMENTOS:](#)

No caso de não estarem já incluídos no Folheto Informativo atual, devem ser adicionados/alterados os seguintes outros medicamentos:

Fale com o seu médico se tiver tomado ou estiver a tomar os seguintes medicamentos:

- Gabapentina ou pregabalina para tratar a epilepsia ou a dor devido a problemas nervosos (dor neuropática).

[...]

- **medicamentos para tratar a depressão;**
- **medicamentos utilizados para tratar alergias, enjoo do movimento ou náuseas (anti-histamínicos ou antieméticos);**
- **medicamentos para tratar perturbações psiquiátricas (antipsicóticos ou neurolépticos);**
- **relaxantes musculares;**
- **medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson;**

Gravidez <e amamentação>

Para as recomendações que se seguem, as redações semelhantes existentes nas advertências em causa devem ser substituídas pelo texto a seguir destacado a negrito e sublinhado, conforme adequado.

APENAS PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO:

Se <nome do medicamento> for utilizado durante a gravidez, existe o risco de o recém-nascido apresentar sintomas de abstinência do medicamento (tais como choro agudo, irritabilidade e tremores), que devem ser tratados por um médico.

- Secção 3.

Como utilizar [nome do medicamento]

APENAS PARA MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO:

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 utilizar, quando contactar o seu médico, e quando precisa de o interromper (ver também «Se parar de utilizar [nome do medicamento]»).

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 de 2025
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	7 de setembro de 2025
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	6 de novembro de 2025