

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 morfina, morfina/ciclizina, as conclusões científicas são as seguintes:

- Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre a **pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA)** e as notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal estreita, uma suspensão (*de-challenge*) positiva e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a morfina, a morfina/ciclizina e a PEGA é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm morfina, morfina/ciclizina deve ser alterada em conformidade.
- Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre o **aumento do risco de depressão respiratória com a terapia concomitante com gabapentina ou pregabalina** e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a morfina, a morfina/ciclizina e o aumento do risco de depressão respiratória com a terapia concomitante com gabapentina ou pregabalina é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm morfina, morfina/ciclizina deve ser alterada em conformidade.
- Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre a **apneia central do sono** e as notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal estreita, uma suspensão (*de-challenge*) e reexposição (*re-challenge*) positivas e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a morfina, a morfina/ciclizina e a apneia central do sono é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm morfina, morfina/ciclizina deve ser alterada em conformidade.
- Tendo em conta os dados disponíveis na literatura sobre a **pancreatite/espasmo do esfíncter de Oddi** e as notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal estreita, uma suspensão (*de-challenge*) e reexposição (*re-challenge*) positivas e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a morfina, a morfina/ciclizina e a pancreatite/espasmo do esfíncter de Oddi é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm morfina, morfina/ciclizina deve ser alterada em conformidade.
- Tendo em conta as notificações da literatura e as medidas anteriormente tomadas em relação a outros medicamentos opioides, o PRAC considera que devem ser comunicadas aos prescritores e doentes mais informações sobre o **Distúrbio de uso de opioides (OUD)**. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm morfina, morfina/ciclizina deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

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

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

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm morfina, morfina/ciclizina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

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

Para medicamentos com indicação de dor:

- 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 existir um contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento, considerar a descontinuação do tratamento e ajustar as dosagens, se necessário. Quando o doente não necessita mais da terapêutica com [nome do medicamento], 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

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

Para medicamentos com indicação de substituição:

- 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. Durante o tratamento, deve existir um contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento, considerar a descontinuação do tratamento e ajustar as dosagens, se necessário. Quando o doente não necessita mais da terapêutica com [nome do medicamento], pode ser aconselhável diminuir a dose gradualmente para prevenir os sintomas de abstinência. (ver secção 4.4)

Duração do tratamento

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

Para todos os medicamentos:

- Secção 4.4

Deve ser incluída uma advertência com a seguinte redação:

Advertências e precauções especiais de utilização

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, incluindo a apneia central do sono (CSA) e a hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de CSA de forma dependente da dose. Nos doentes que apresentam uma avaliação da segurança química, considerar a redução da dosagem total de opioides.

[...]

Reações cutâneas adversas graves (RCAG)

Foram notificados casos de pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), potencialmente fatais, associados ao tratamento com morfina. A maioria destas reações ocorreu nos primeiros 10 dias de tratamento. Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas de PEGA e aconselhados a consultar imediatamente um médico caso sintam tais sintomas.

Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações cutâneas, a terapêutica com morfina deve ser descontinuada e deve ser considerado um tratamento alternativo.

[...]

Afecções hepatobiliares

A terapêutica com morfina pode causar disfunção e espasmo do esfíncter de Oddi, aumentando assim a pressão intrabiliar e aumentando o risco de sintomas do trato biliar e pancreatite.

[...]

Distúrbio de utilização de opioides (abuso e dependência)

A administração repetida de opioides, como [nome do medicamento], pode levar ao desenvolvimento de tolerância e dependência física e/ou psicológica.

O uso repetido de [nome do medicamento] pode levar ao Distúrbio de utilização de opioides (OUD). Uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de Distúrbio de utilização de opioides. O abuso ou a utilização inadequada intencional de [nome do medicamento] pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolvimento de distúrbio 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 deteção de sinais de comportamento de procura de medicamentos (por exemplo, solicitações de recargas demasiado cedo). Isto inclui a revisão de opioides e medicamentos psicoativos concomitantes (como as benzodiazepinas). Em doentes com sinais e sintomas de distúrbio de utilização de opioides, deve ser ponderada a consulta com um especialista em toxicodependência.

- Secção 4.5

Para os RCM que ainda não contêm a redação seguinte sobre o tópico, deve ser aditada uma interação com a seguinte redação:

A terapêutica com morfina deve ser utilizada com precaução em doentes que recebem simultaneamente outros depressores do sistema nervoso central, incluindo sedativos ou hipnóticos, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes, relaxantes musculares, anti-hipertensores, **gabapentina ou pregabalina** e álcool. Podem ocorrer efeitos de interação que resultem em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma se estes medicamentos forem tomados em combinação com as doses habituais de morfina.

- Secção 4.8

Tabela das RAM:

Deve ser acrescentada a seguinte reação adversa na CSO «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos», com frequência desconhecida:

Pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)

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

Síndrome da apneia central do sono

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Doenças gastrointestinais», com a frequência «desconhecida»:

Pancreatite

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Afeções hepatobiliares», com uma frequência «desconhecida»:

Espasmo do esfíncter de Oddi

Os titulares da AIM com as reações adversas supramencionadas já incluídas na secção 4.8 do seu folheto informativo devem manter a sua frequência calculada.

Devem ser acrescentadas as seguintes informações na subsecção c. «Descrição das reações adversas seleccionadas»:

Programa de prevenção da 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

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

Tolerância, dependência e adição

Este medicamento contém morfina, 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 à dependência, ao abuso e à adição, o que pode provocar uma sobredosagem potencialmente fatal. O risco destes efeitos secundários 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

- 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 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]»).

Advertências e precauções - Tenha especial cuidado com [nome do medicamento]:

Foram notificados casos de pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) associados ao tratamento com [nome do medicamento]. Normalmente, os sintomas ocorrem nos primeiros 10 dias após o tratamento. Informe o seu médico se já desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, aparecimento de bolhas e/ou feridas na boca após tomar [nome do medicamento] ou outros opioides. Pare de utilizar [nome do medicamento] e consulte imediatamente um médico se notar algum dos seguintes sintomas: aparecimento de bolhas, pele escamosa generalizada, manchas repletas de pus juntamente com febre.

[...]

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

[nome do medicamento] pode causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, tais como apneia do sono (pausas respiratórias durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (baixo nível de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir pausas respiratórias durante o sono, despertar noturno causado por dispneia, 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.

[...]

Contacte o seu médico se sentir dores graves na parte superior do abdómen, possivelmente com irradiação lombar, náuseas, vômitos ou febre, uma vez que estes sintomas podem estar associados à inflamação do pâncreas (pancreatite) e do sistema do trato biliar.

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou possa vir a tomar outros medicamentos.

Um grande número de medicamentos pode interagir com a Injeção de sulfato de morfina, o que pode alterar significativamente os seus efeitos. Tais medicamentos incluem:

- **Gabapentina ou pregabalina para o tratamento da epilepsia e da dor causada por problemas nervosos (dor neuropática)**

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 frase que se segue é aplicável aos medicamentos que contêm morfina com uma indicação autorizada para o tratamento da dor)

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 deve tomá-lo, quando contactar o seu médico e quando deve interrompê-lo (ver também «Se parar de tomar [nome do medicamento]», nesta secção).

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Pare de utilizar [nome do medicamento] e consulte imediatamente um médico se notar algum dos seguintes sintomas:

Reações cutâneas graves como aparecimento de bolhas, pele escamosa generalizada, manchas repletas de pus juntamente com febre. Esta pode ser uma doença chamada pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA).

Outros efeitos indesejáveis possíveis:

Desconhecido (não é possível estimar a frequência a partir dos dados disponíveis):

- **Apneia do sono (pausas respiratórias durante o sono)**

Sintomas associados à inflamação do pâncreas (pancreatite) e do sistema do trato biliar, por exemplo, dores graves na parte superior do abdómen, possivelmente com irradiação lombar, 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 junho de 2023
Transmissão às autoridades nacionais competentes das traduções dos anexos do parecer:	6 de agosto de 2023
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	5 de outubro de 2023