

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 hidromorfona, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em vista os dados disponíveis sobre a interação com gabapentinóides (gabapentina e pregabalina) provenientes de ensaios clínicos e da literatura, o PRAC considera que está estabelecida uma interação adversa entre a hidromorfona e os gabapentinóides (gabapentina e pregabalina). O PRAC concluiu que as informações do medicamento dos medicamentos que contêm hidromorfona devem ser alteradas em conformidade.

Tendo em vista os dados disponíveis sobre abuso e dependência de fármacos (afeção por uso de opioides) provenientes da literatura e de notificações espontâneas e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que deve ser alterada a advertência existente sobre dependência e potencial de abuso de fármaco.

Tendo em vista os dados disponíveis sobre o risco de apneia central do sono (ACS) provenientes da literatura e de notificações espontâneas, incluindo pelo menos três possíveis casos específicos de hidromorfona com notificação de apneia central do sono, diagnosticada com polissonografia, que demonstram uma relação temporal estreita, dos quais dois demonstraram uma retirada positiva, e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a hidromorfona e a apneia central do sono é, no mínimo, uma possibilidade razoável, devendo as informações do medicamento ser atualizadas 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 à hidromorfona, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(contêm) hidromorfona 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 dos produtos no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm hidromorfona 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

- Secção 4.4

Deve ser adicionado um aviso reforçado em conformidade com o seguinte:

Tolerância e afeção por uso de opioides (abuso e dependência)

Poderá ocorrer tolerância, dependência física e psicológica e afeção por uso de opioides (AUO) após a administração repetida de opioides).

O abuso ou a má utilização intencional de [nome do medicamento] poderá resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolvimento de AUO está aumentado em doentes com antecedentes pessoais ou familiares (pais ou irmãos) de afeção pelo uso de substâncias (incluindo afeção por consumo de álcool), em atuais consumidores de tabaco ou em doentes com antecedentes pessoais de perturbações da saúde mental (p. ex., depressão grave, ansiedade e perturbações da personalidade).

Os doentes precisarão de monitorização de sinais de comportamento de procura de fármacos (p. ex., pedidos de reabastecimento demasiado precoces). Isto inclui a revisão de opioides e fármacos psicoativos (como benzodiazepinas) concomitantes. Para doentes com sinais e sintomas de AUO, deve ser considerada a consulta de um especialista em dependências.

Remover a frase (ou redação similar), se presente: *"No entanto, quanto utilizado conforme previsto em doentes com dor crónica, o risco de desenvolvimento de dependência física ou psicológica é reduzido significativamente"*

Remover a frase (ou redação similar), se presente: *"Não existem dados disponíveis sobre a incidência real de dependência psicológica em doentes com dor crónica"*

Remover a frase (ou redação similar), se presente: *"A hidromorfona tem um perfil de abuso similar ao de outros agonistas opioides fortes e poderá ser alvo de procura e abuso por pessoas com perturbações de dependência latentes ou manifestas. Existe potencial para o desenvolvimento de dependência psicológica aos analgésicos opioides, incluindo à hidromorfona. [Nome do medicamento] deve ser utilizado com especial cuidado em doentes com antecedentes conhecidos de abuso de álcool ou drogas."*

- Secção 4.4

Deve ser adicionado um aviso em conformidade com o seguinte:

Perturbações da respiração relacionadas com o sono

Os opioides podem provocar perturbações da respiração 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 um modo dependente da dose (ver secção 4.8). Em doentes que se apresentam com ACS, considerar a diminuição da dose total de opioides.

- Secção 4.5

As interações devem ser alteradas em conformidade com o seguinte:

Sistema nervoso central (SNC):

~~Medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados:~~ A utilização concomitante de opioides com medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor do SNC aditivo. A dose e a duração da utilização concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4). Os fármacos que deprimem o SNC incluem, mas sem limitação: outros opioides, ansiolíticos, hipnóticos e sedativos (incluindo benzodiazepinas), antipsicóticos, anestésicos (p. ex., barbituratos), antieméticos, antidepressivos, fármacos anti-histamínicos, fenotiazinas e álcool. O álcool poderá também potenciar os efeitos farmacodinâmicos da hidromorfona; a utilização concomitante deve ser evitada.

A utilização concomitante de opioides e gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) aumenta o risco de sobredosagem de opioides, depressão respiratória e morte.

- Secção 4.8

Deve ser adicionada a seguinte reação adversa sob a classe de sistemas de órgãos (*system organ class*, SOC) Doenças do sistema nervoso com uma frequência desconhecida:

Síndrome de apneia central do sono

Folheto Informativo

- Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar/utilizar [medicamento que contém hidromorfona]

Advertências e precauções

Remover a frase (ou redação similar), se presente:

~~"Se este medicamento for utilizado conforme previsto em doentes que sofrem de estados de dor crónica, o risco de dependência física e psicológica é baixo."~~

São recomendadas as seguintes alterações:

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar/tomar [nome do medicamento] se:

[...]

~~— está ou alguma vez esteve dependente de álcool ou drogas, ou tem uma dependência de opioides conhecida;~~

- Você ou alguém da sua família alguma vez abusou ou esteve dependente de álcool, medicamentos sujeitos a receita médica ou drogas ilegais ("dependência").

- Fuma.

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

Este medicamento contém hidromorfona, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de analgésicos opioides poderá fazer com que o medicamento seja menos eficaz (você fica habituado/a ao medicamento).

A utilização repetida de [nome do medicamento] poderá originar dependência e abuso que poderão resultar numa sobredosagem potencialmente fatal. Se tem preocupação relativamente a poder ficar dependente de [nome do medicamento], é importante que consulte o seu médico.

A utilização concomitante de [nome do medicamento] e benzodiazepinas (que podem ajudar a reduzir a ansiedade e as convulsões, relaxar os músculos e induzir o sono) aumenta o risco de sonolência, dificuldades em respirar (depressão respiratória), coma e poderá ser fatal. Por causa disto, a utilização concomitante deve apenas ser considerada quando outras opções de tratamento não são possíveis. **A utilização concomitante de opioides e medicamentos utilizados para tratar epilepsia, dor nos nervos ou ansiedade (gabapentina e pregabalina) aumenta o risco de sobredosagem de opioides, depressão respiratória e poderá ser fatal.**

Perturbações da respiração relacionadas com o sono

[Nome do medicamento] pode causar perturbações da respiração 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 você ou outra pessoa observar estes sintomas, contacte o seu médico. Poderá ser considerada uma redução da dose pelo seu médico.

- Secção 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Frequência desconhecida:

Apneia do sono (pausas na respiração durante o sono)

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 2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	04 de setembro de 2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	03 de novembro de 2022