

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 oxicodeona, as conclusões científicas são as seguintes:

No seguimento de uma análise de tendências realizada pelo Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) líder de marca no EEE (+RU) entre 2011 e 2020 que demonstra um aumento para o dobro no número de casos de oxicodeona notificados relacionados com as consultas padronizadas do MedDRA (*standardized MedDRA queries*, SMQ) “Abuso, dependência de fármaco e privação” nos últimos 5 anos (2016-2020) em comparação com os 5 anos anteriores (2011-2015), tendo em consideração a exposição, o PRAC é da opinião de que se justifica a adição de um rótulo reforçado relativamente ao risco de afeções por uso de opioides nas informações do medicamento de todos os medicamentos que contêm cloridrato de oxicodeona.

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 oxicodeona 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 oxicodeona e a apneia central do sono é, no mínimo, uma possibilidade razoável. Adicionalmente, uma meta-análise de Correa *et al.* (2015) mostrou uma prevalência global alta de ACS (24%) em doentes que tomam opioides crónicos, bem como uma relação dose-resposta relativamente à gravidade da ACS baseada numa dose diária equivalente de morfina. Uma meta-análise de Filiatrault *et al.* (2016) confirmou que a utilização de opioides estava significativamente associada a um aumento médio nos índices de apneia central. Existem também algumas evidências de que os opioides poderão contribuir potencialmente para hipoxemia relacionada com o sono, mas esta associação é considerada menos evidente comparativamente com a apneia central do sono devido à ausência de casos específicos de oxicodeona.

Uma vez que, no EEE, as formulações orais e parentéricas (i.v./s.c.) de oxicodeona têm ambas a indicação de tratamento de dor intensa, permitindo a utilização não aguda, as atualizações das informações do medicamento acima são recomendadas para todas as formulações dos medicamentos que contêm oxicodeona, conforme incluídas na atual avaliação única do RPS.

O PRAC concluiu que as informações do medicamento dos medicamentos que contêm oxicodeona (todas as formulações) devem ser alteradas 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 oxicodeona, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(contêm) oxicodeona 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 oxicodeona 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:

Afeção por uso de opioides (abuso e dependência)

Poderá ocorrer tolerância e dependência física e/ou psicológica após a administração repetida de opioides, tais com o oxicodeona. É conhecida a ocorrência de dependência iatrogénica no seguimento da utilização terapêutica de opioides.

A utilização repetida de [nome do medicamento] poderá originar afeção por uso de opioides (AUO). 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 oxicodeona 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 oxicodeona. [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. Em doentes que se apresentam com ACS, considerar a diminuição da dose total de opioides.

- Secção 4.8

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

Síndrome de apneia central do sono

Observe que o termo ‘Síndrome de apneia central do sono’ (termo do nível inferior [*lowest level term*, LLT] do MedDRA) como reação adversa medicamentosa (RAM) a ser adicionada é preferível ao termo ‘Síndrome de apneia do sono’ (termo preferido [*preferred term*, PT]), pois ‘Síndrome de apneia central do sono’ reflete de modo mais preciso as narrativas de casos identificadas na base de dados de segurança do Titular da AIM líder de marca Mundipharma, devendo ser listado sob a SOC Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino, uma vez que esta é a SOC primária. A categoria de frequência proposta para Síndrome de apneia central do sono (desconhecido) é baseada na frequência atribuída a esta RAM na atual ficha de dados principal da empresa (*company core data sheet*, CCDS) do Titular da AIM líder de marca.

Folheto informativo

Nota: dependendo da formulação (p. ex., cápsulas ou injeção) deve ser utilizado “*tomadas*” (cápsulas) ou “*utilizadas*” (injeções).

- Relativamente à afeção por uso de opioides:

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

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.

[...]

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.

- Relativamente à apneia do sono:

- Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar [medicamento que contém oxicodona]

Advertências e precauções

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 dezembro de 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	30 de janeiro de 2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	31 de março de 2022