

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para oxicodona hidrocloreto/paracetamol, las conclusiones científicas son las siguientes:

A la vista de la información disponible sobre medicamentos del mismo grupo terapéutico, incluida oxicodona, y teniendo en cuenta la existencia de un mecanismo de acción sólidamente verosímil global que ha dado lugar a actualizaciones de la información del producto de otros opioides, el PRAC considera que las conclusiones extraídas para oxicodona son aplicables también a la asociación en dosis fijas de oxicodona hidrocloreto/paracetamol; la información del producto debe modificarse para incluir una actualización de la sección 4.4 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto para añadir una advertencia sobre los trastornos hepatobiliares, incluida la disfunción del esfínter de Oddi, así como una actualización de la sección 4.8 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto para añadir la reacción adversa de disfunción del esfínter Oddi con Frecuencia no conocida. El prospecto se ha actualizado en consecuencia.

A la vista del consenso científico en la práctica médica sobre la necesidad de establecer objetivos de tratamiento y un plan de interrupción del mismo, así como de informar al paciente sobre los riesgos y los signos del trastorno por consumo de opioides (TCO) antes y durante el tratamiento (Hauser et al., 2021; Dowell et al., 2016), se requiere una reevaluación periódica durante el tratamiento con opioides teniendo en cuenta los posibles cambios en el balance beneficio-riesgo con el tiempo en relación con el paciente. Para aumentar la concienciación entre los pacientes y los cuidadores, el prospecto se ha actualizado con los signos del TCO con arreglo a los criterios del DSM-5 para los trastornos por consumo de sustancias.

Además, dos estudios observacionales a gran escala de Estados Unidos (Edlund et al., 2014) y del Reino Unido (Bedson et al., 2019) mostraron que una dosis más alta y una mayor duración del tratamiento con opioides se asociaron a un mayor riesgo de desarrollo del TCO. El PRAC considera que estas evidencias para los opioides en general también son relevantes para la asociación en dosis fijas de oxicodona hidrocloreto/paracetamol.

Respecto a la leucoencefalopatía tóxica, a la vista de los datos disponibles de la literatura médica, incluidos 7 casos en adultos con una estrecha relación temporal tras una sobredosis de oxicodona y/o una prueba de retirada positiva (Jones et al., 2020; Middelbrooks et al., 2016; Holyoak, 2014; Koya et al., 2014; Morales et al., 2010; Ung et al., 2021), el PRAC considera que la conclusión de la existencia de una relación causal entre oxicodona y la leucoencefalopatía tóxica como síntoma de sobredosis aguda también es relevante para la asociación en dosis fijas de oxicodona hidrocloreto/paracetamol.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para oxicodona hidrocloreto/paracetamol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) oxicodona hidrocloreto/paracetamol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s) autorizado(s)  
por procedimiento nacional**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto** (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

## Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.2

### Forma de administración

...

### Objetivos del tratamiento e interrupción

**Antes de iniciar el tratamiento con {nombre del producto}, se debe acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya la duración y los objetivos del mismo, así como un plan para la finalización del tratamiento, en consonancia con las guías para el manejo del dolor. Durante el tratamiento, el médico y el paciente deben mantener un contacto frecuente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, plantearse la posibilidad de interrumpirlo y ajustar la dosis según sea necesario. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con oxicodona, se recomienda reducir la dosis progresivamente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).**

~~Si se requiere tratamiento a largo plazo o repetido, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento y se debe hacer un seguimiento meticuloso y periódico de los pacientes.~~

~~En cualquier caso, se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento; se recomienda reducir la dosis progresivamente (ver sección 4.4).~~

...

- Sección 4.4

### Trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

~~Se pueden desarrollar tolerancia y dependencia física y/o psicológica con la administración repetida de opioides como oxicodona. Se ha demostrado que se produce adicción yatrógena tras el uso terapéutico de opioides.~~

El uso repetido de [nombre del producto] puede causar un trastorno por consumo de opioides (TCO).

**Una dosis más alta y una duración mayor del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollo de TCO.**

El abuso o el uso indebido intencionado de [nombre del producto] puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollo de TCO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores activos o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de la salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

**Antes de iniciar el tratamiento con {nombre del producto} y durante el mismo, se deben acordar con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del mismo (ver sección 4.2). Antes del tratamiento y durante este, también se debe informar al paciente sobre los riesgos y signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.**

Los pacientes requerirán una vigilancia de la aparición de signos de conductas de búsqueda de sustancias (p. ej., demasiadas solicitudes de renovación de recetas). Esto incluye la revisión de opioides y fármacos psicoactivos concomitantes (como benzodiazepinas). Para los pacientes que

presenten signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

.....

- Sección 4.4

[...]

### **Trastornos hepatobiliares**

**Oxicodona puede causar disfunción y espasmo del esfínter de Oddi y, así, elevar la presión intrabiliar y aumentar el riesgo de síntomas de las vías biliares y de pancreatitis. Por consiguiente, oxicodona se debe administrar con precaución en pacientes con pancreatitis y con enfermedades de las vías biliares.**

[...]

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente información en la subsección c. Descripción de determinadas reacciones adversas

### **Farmacodependencia**

**El uso repetido de {nombre del producto} puede dar lugar a farmacodependencia, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de farmacodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la pauta posológica y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).**

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en **el grupo SOC Trastornos hepatobiliares** con **Frecuencia no conocida**:

### **Disfunción del esfínter de Oddi**

- Sección 4.9

Se deben añadir signos y síntomas de sobredosis tal como se indica a continuación:

**Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con la sobredosis de oxicodona.**

### **Prospecto**

- Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar/usar [nombre del producto]

*Advertencias y precauciones*

### **Tolerancia, dependencia y adicción**

**Este medicamento contiene oxycodona, que es un medicamento opiode. El uso repetido de analgésicos opioides puede reducir la eficacia del fármaco (usted se acostumbrará al fármaco, fenómeno conocido como tolerancia).** El uso repetido de [nombre del producto] también puede causar dependencia, abuso y **adicción**, que pueden dar lugar a una sobredosis potencialmente mortal. **El riesgo de estos efectos adversos puede aumentar con una dosis más alta y una duración del uso mayor.** Si le preocupa que pueda adquirir dependencia de [nombre del producto], es importante que consulte a su médico.

**La dependencia o la adicción pueden hacer que sienta que ya no tiene el control de la cantidad de medicamento que necesita tomar o de la frecuencia con la que necesita tomarlo. Podría sentir que necesita seguir tomando el medicamento, aunque no le ayude a aliviar el dolor.**

**El riesgo de desarrollo de dependencia o adicción varía de una persona a otra. Puede tener un riesgo mayor de desarrollo de dependencia o adicción a {nombre del producto} si:**

- Usted o algún familiar suyo han presentado en algún momento abuso o dependencia de alcohol, medicamentos de venta con receta o drogas («adicción»).
- Es fumador.
- Ha tenido alguna vez problemas relacionados con el estado de ánimo (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o ha sido tratado por un psiquiatra por otras enfermedades mentales.

**Si advierte alguno de los siguientes signos durante el tratamiento con {nombre del producto}, podría ser un signo de que presenta dependencia o adicción.**

**- Necesita tomar el medicamento más tiempo del que le ha recomendado su médico.**

**- Necesita tomar una dosis superior a la recomendada.**

**- Utiliza el medicamento por motivos distintos del motivo por el que se le ha recetado, por ejemplo, «para estar tranquilo» o para «ayudarle a dormir».**

**- Ha intentado repetidamente y sin éxito dejar de usar o controlar el uso del medicamento.**

**- Cuando deja de tomar el medicamento se encuentra mal, y se siente mejor cuando vuelve a tomarlo («efectos de abstinencia»).**

**Si advierte alguno de estos signos, consulte a su médico para comentar la mejor estrategia de tratamiento para usted, lo cual incluye cuándo es adecuado dejar de tomar el medicamento y cómo dejar de tomarlo de forma segura (ver sección 3, Si interrumpe el tratamiento con {nombre del producto}).**

- Sección 2

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar <nombre del producto> si:

**• tiene inflamación del páncreas (que puede causar dolor intenso en el abdomen y en la espalda) o problemas de la vesícula biliar o de las vías biliares;**

**• tiene molestias o dolor abdominales de tipo cólico;**

[...]

**Póngase en contacto con su médico si experimenta dolor intenso en la región superior del abdomen que posiblemente irradia a la espalda, náuseas, vómitos o fiebre, ya que podrían**

**ser síntomas asociados a inflamación del páncreas (pancreatitis) y de las vías biliares.**

[...]

- Sección 3. Cómo tomar [nombre del producto]

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico <o farmacéutico>. En caso de duda, consulte de nuevo a su <médico><o><farmacéutico>.

**Antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo, su médico comentará con usted qué puede esperar usted del uso de {nombre del producto}, cuándo y durante cuánto tiempo necesita tomarlo, cuándo ponerse en contacto con su médico y cuándo tiene que dejar de tomarlo (ver también «Si interrumpe el tratamiento con {nombre del producto}»).**

- Sección 3. Cómo tomar [nombre del producto]

...

Si toma más [nombre del producto] del que debe o si alguien ingiere accidentalmente sus cápsulas

...

Una sobredosis puede causar:

...

**- Un trastorno cerebral (conocido como leucoencefalopatía tóxica)**

- Sección 4

Se debe añadir el siguiente efecto adverso con **Frecuencia no conocida**:

**Un problema que afecta a una válvula del intestino que puede causar dolor intenso en la región superior del abdomen (disfunción del esfínter de Oddi).**

- Sección 5. Conservación de [nombre del producto]

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. **Conservar este medicamento en un lugar de almacenamiento seguro y cerrado con llave al que no puedan tener acceso otras personas. Puede causar daños graves y ser mortal en personas a las que no se les ha recetado.**

**Anexo III**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de Febrero
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	07/04/2024
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	06/06/2024