

**Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni  
all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per ossicodone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

La percentuale delle segnalazioni di casi correlati all'abuso nello SEE rimane relativamente elevata. Sono necessarie ulteriori misure di minimizzazione del rischio (RMM) per aumentare la consapevolezza e il riconoscimento del rischio di disturbo da uso di oppioidi (OUD).

Per quanto riguarda le raccomandazioni per i medici prescrittori (paragrafi 4.2 e 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto), nella pratica medica è opinione diffusa la necessità di stabilire gli obiettivi del trattamento e un piano d'interruzione nonché di istruire il paziente in merito al rischio e ai segni di OUD prima e durante il trattamento (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016). In considerazione dei potenziali cambiamenti del rapporto rischio-beneficio per il paziente nel tempo, sono necessarie valutazioni regolari durante il trattamento con oppioidi. Per creare una maggiore consapevolezza nei pazienti e in chi li assiste, il foglio illustrativo per il paziente è stato aggiornato con l'aggiunta dei segni di OUD in base ai criteri del DSM-5 per i disturbi da uso di sostanze.

Inoltre, due ampi studi osservazionali condotti negli Stati Uniti (Edlund et al. 2014) e nel Regno Unito (Bedson et al. 2019) hanno dimostrato che una dose più alta e una durata maggiore del trattamento con oppioidi erano associate a un rischio più elevato di sviluppare OUD. I risultati dello studio sono considerati solidi; dopo l'aggiustamento, il rapporto di probabilità (odds ratio OR) e il rischio relativo (HR) riportati per il rischio di sviluppare OUD incidente sono sufficientemente elevati, con un intervallo di confidenza (IC) al 95% ben oltre 1.

Per quanto riguarda il segnale di leucoencefalopatia tossica, alla luce dei dati disponibili in letteratura che includono 7 casi di adulti con una stretta correlazione temporale dopo un sovradosaggio con ossicodone e/o un miglioramento alla sospensione del trattamento (Jones et al. 2020; Middelbrooks et al. 2016; Holyoak 2014; Koya et al. 2014; Morales et al. 2010; Ung et al. 2021), il PRAC ritiene che una relazione causale tra l'ossicodone e la leucoencefalopatia tossica come sintomo di sovradosaggio acuto sia una possibilità quanto meno ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti ossicodone debbano essere modificate di conseguenza.

Il CMDh (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ossicodone il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti ossicodone sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti ossicodone fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

**Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

~~La necessità di continuare il trattamento deve essere valutata a intervalli regolari.~~

### Modo di somministrazione

### Obiettivi e interruzione del trattamento

**Prima di iniziare il trattamento con {nome del prodotto}, insieme al paziente e in conformità alle linee guida sulla gestione del dolore, devono essere concordati una strategia di trattamento che includa la durata e gli obiettivi del trattamento e un piano per l'interruzione del trattamento. Durante il trattamento, i contatti tra medico e paziente devono essere frequenti per valutare la necessità di proseguire il trattamento, prendere in considerazione l'interruzione e aggiustare il dosaggio, se necessario. Quando un paziente non necessita più della terapia a base di ossicodone, è consigliabile ridurre la dose in maniera graduale per prevenire i sintomi da astinenza. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere tenuta in considerazione la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).**

### Durata del trattamento:

L'ossicodone non deve essere assunto per un periodo di tempo superiore al necessario. Se è necessario un trattamento a lungo termine a causa del tipo e della gravità della malattia, è necessario adottare un accurato e regolare monitoraggio per determinare se e in quale entità il trattamento debba essere proseguito.

### Interruzione del trattamento

~~Quando un paziente non necessita più della terapia a base di ossicodone, è consigliabile ridurre la dose in maniera graduale per prevenire i sintomi da astinenza.~~

...

- Paragrafo 4.4

~~Il medico e il paziente devono avere contatti frequenti per consentire aggiustamenti del dosaggio. Si raccomanda vivamente al medico di stabilire gli obiettivi del trattamento in conformità alle linee guida sulla gestione del dolore. Se tali obiettivi non vengono raggiunti, a questo punto il medico e il paziente possono decidere di interrompere il trattamento.~~

### Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Dopo somministrazioni ripetute di oppioidi, come l'ossicodone, si possono manifestare tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica. ~~È nota la comparsa di dipendenza iatrogena dopo l'uso terapeutico di oppioidi.~~

L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può provocare il disturbo da uso di oppioidi (OUD). **Una dose più alta e una maggiore durata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD.** L'abuso o l'uso improprio intenzionale di [nome del prodotto] può portare a sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD aumenta nei pazienti con una storia personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei consumatori di tabacco o in pazienti con una storia personale di altri disturbi mentali (per es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

**Prima di iniziare il trattamento con {nome del prodotto} e durante il trattamento, gli obiettivi del trattamento e il piano d'interruzione devono essere concordati con il paziente (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento, il paziente deve essere informato anche dei rischi e dei segnali di OUD. Se compaiono questi segnali, il paziente deve essere avvisato di contattare il medico.**

*I pazienti devono essere monitorati per individuare i segnali di comportamenti per la ricerca di sostanza d'abuso (per es. la richiesta troppo anticipata di nuove prescrizioni). Ciò include la valutazione di oppioidi e psicofarmaci concomitanti (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione un ulteriore consulto con uno specialista.*

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni indesiderate devono essere aggiunte nel sottoparagrafo C “Descrizione di reazioni avverse selezionate”

#### **Dipendenza da sostanze d'abuso**

**L'uso ripetuto di {nome del prodotto} può provocare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, del dosaggio e della durata del trattamento con gli oppioidi (vedere paragrafo 4.4).**

- Paragrafo 4.9

Devono essere aggiunti i segni e sintomi di sovradosaggio come segue:

**È stata osservata leucoencefalopatia tossica con il sovradosaggio di ossicodone.**

#### **Foglio illustrativo**

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere/usare [nome del prodotto]

*Avvertenze e precauzioni*

#### **Tolleranza, dipendenza ed abuso**

**Questo medicinale contiene ossicodone, che è un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di antidolorifici oppioidi può ridurre l'efficacia del medicinale (lei si abitua al medicinale, fenomeno noto come tolleranza). L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può provocare anche dipendenza, abuso, e assuefazione che possono portare ad un sovradosaggio potenzialmente fatale. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con una dose più alta e una maggiore durata dell'uso. Chieda consiglio al medico se teme di poter sviluppare una dipendenza da [nome del prodotto].**

**La dipendenza o l'abuso possono darle la sensazione di non avere più il controllo su quanto medicinale deve prendere o quanto spesso deve assumerlo. Può avere la sensazione di dover continuare ad assumere il medicinale, anche quando non aiuta ad alleviare il dolore.**

**Il rischio di diventare dipendente o assuefatto è diverso da persona a persona. Lei può presentare un rischio maggiore di diventare dipendente o assuefatto da {nome del prodotto} se:**

- lei o un membro della sua famiglia ha mai abusato o è stato dipendente da alcol, medicinali su prescrizione o droghe illegali (“dipendenza”);
- è un fumatore;
- ha avuto disturbi dell'umore (depressione, ansia o disturbi della personalità) o è stato in cura da uno psichiatra per altre malattie mentali.

**Se compare uno dei seguenti segnali mentre sta assumendo {nome del prodotto}, questo può indicare che è diventato dipendente o assuefatto:**

- deve assumere il medicinale più a lungo di quanto prescritto dal medico;**
- deve assumere una dose superiore a quella raccomandata;**
- sta usando il medicinale per motivi diversi da quanto prescritto, per esempio “per restare calmo” o “per favorire il sonno”;**
- ha più volte tentato, senza riuscirci, di interrompere o di controllare l'uso del medicinale;**

– quando interrompe l’assunzione del medicinale si sente male, e si sente meglio dopo aver ripreso ad assumerlo (“effetti da astinenza”).

Se compaiono uno qualsiasi di questi segnali, si rivolga al medico per discutere il percorso terapeutico migliore per lei, incluso quando è opportuno interrompere il trattamento e come farlo in sicurezza (vedere paragrafo 3 “Se interrompe il trattamento con {nome del prodotto}”).

- Paragrafo 3. Come prendere [nome del prodotto]  
<Prenda> <Usi> questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico <o del farmacista>. Se ha dubbi consulti <il medico> <o> <il farmacista>.

Prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento, il medico parlerà con lei di ciò che può aspettarsi dall’utilizzo di {nome del prodotto}, quando e per quanto tempo deve assumerlo, quando contattare il medico e quando deve interrompere l’assunzione (vedere anche “Se interrompe il trattamento con {nome del prodotto}”).

- Paragrafo 3. Come prendere [nome del prodotto]

...

Se prende più [nome del prodotto] di quanto deve o se qualcuno ingoia accidentalmente le sue compresse

...

Un sovradosaggio può provocare:

...

– una patologia cerebrale (nota come leucoencefalopatia tossica)

...

- Paragrafo 5 del foglio illustrativo. Come conservare [nome del prodotto]

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Conservare questo medicinale in un luogo sicuro, non accessibile ad altri. Può nuocere gravemente ed essere letale per le persone per le quali non è stato prescritto.

**Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

### Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	4 gennaio 2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	23 febbraio 2023