

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e
autorizzazione/i 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/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per ossicodone cloridrato/paracetamolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce delle informazioni disponibili su altri medicinali appartenenti alla stessa classe terapeutica, incluso ossicodone, e sulla base di una forte plausibilità meccanicistica complessiva che ha portato all'aggiornamento delle informazioni sul prodotto per altri oppioidi, il PRAC ritiene che le conclusioni ricavate per ossicodone siano applicabili anche alla combinazione a dose fissa di ossicodone cloridrato/paracetamolo. Le informazioni sul prodotto devono essere modificate per includere un aggiornamento del paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per aggiungere un'avvertenza sulle patologie epatobiliari, inclusa la disfunzione dello sfintere di Oddi, e un aggiornamento del paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto per aggiungere la reazione avversa Disfunzione dello sfintere di Oddi con frequenza Non nota. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

In considerazione del consenso scientifico nella pratica medica in merito alla necessità di stabilire le finalità del trattamento e un piano per l'interruzione del trattamento, nonché di educare il paziente in merito al rischio e ai segni di disturbo da uso di oppioidi (OUD) prima del trattamento e durante lo stesso (Hauser et al. 2021, Dowell et al. 2016), è necessaria una rivalutazione regolare nel corso del trattamento con oppioidi che esamini le potenziali variazioni del rapporto beneficio/rischio per il paziente nel corso del tempo. Per sensibilizzare ulteriormente pazienti e *caregiver*, il foglio illustrativo è stato aggiornato con i segni di OUD secondo i criteri diagnostici per il disturbo da uso di sostanze definiti dal DSM-5.

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 elevata e una durata maggiore della terapia con oppioidi erano associati a un aumento del rischio di sviluppare OUD. Il PRAC ritiene che queste evidenze relative agli oppioidi in generale siano pertinenti anche per la combinazione a dose fissa di ossicodone cloridrato/paracetamolo.

Per quanto riguarda la leucoencefalopatia tossica, alla luce dei dati disponibili in letteratura, inclusi 7 casi riportati in adulti in letteratura che presentavano stretta relazione temporale in seguito a sovradosaggio con ossicodone e /o *de-challenge* positivo (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 la conclusione di una relazione di causalità tra ossicodone e leucoencefalopatia tossica come sintomo di sovradosaggio acuto sia pertinente anche per la combinazione a dose fissa di ossicodone cloridrato/paracetamolo.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative ad ossicodone cloridrato/paracetamolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i ossicodone

cloridrato/paracetamolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- Paragrafo 4.2

Modo di somministrazione

...

Finalità e interruzione del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con {nome del prodotto}, è necessario stabilire, d'accordo con il paziente e nel rispetto delle linee guida sul trattamento del dolore, una strategia terapeutica che includa la durata e le finalità del trattamento, nonché un piano per la fine del trattamento. Durante il trattamento, medico e paziente devono essere in stretto contatto per valutare la necessità di continuare o sospendere il trattamento, e, se necessario, aggiustare il dosaggio. Quando il paziente non necessita più della terapia con ossicodone, può essere raccomandata una progressiva riduzione della dose per prevenire sintomi da astinenza. In caso di mancato raggiungimento di un adeguato controllo del dolore, si deve prendere in considerazione la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

~~Se si rende necessario un trattamento ripetuto o prolungato, è consigliabile che questo sia intervallato con pause terapeutiche, effettuando un monitoraggio attento e regolare del paziente. In ogni caso si deve evitare una brusca interruzione del trattamento, effettuando una progressiva riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.4).~~

...

- Paragrafo 4.4

Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

In seguito alle somministrazioni ripetute di oppioidi, come l'ossicodone, si possono sviluppare 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 elevata e una durata maggiore del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare un OUD.** L'abuso o l'uso improprio intenzionale di [nome del prodotto] può essere causa di sovradosaggio e/o decesso. Il rischio di sviluppare un OUD è maggiore nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbo da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei fumatori o in pazienti con anamnesi personale di altri disturbi mentali (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi di personalità).

Prima di iniziare il trattamento con {nome del prodotto}, così come nel corso del trattamento, si devono concordare con il paziente le finalità del trattamento e il piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento, inoltre, il paziente deve essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. In caso di comparsa di tali segni, i pazienti devono essere avvisati della necessità di contattare il medico.

I pazienti devono essere monitorati per individuare i segni di un comportamento di ricerca di sostanza d'abuso (ad esempio 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, si deve prendere in considerazione un ulteriore consulto con uno specialista.

.....

- Paragrafo 4.4

[...]

Patologie epatobiliari

L'ossicodone può causare disfunzione e spasmo dello sfintere di Oddi, con conseguente aumento della pressione intrabiliare e aumento del rischio di sintomi a carico del tratto biliare e di pancreatite. Pertanto, l'ossicodone deve essere somministrato con cautela in pazienti con pancreatite e patologie del tratto biliare.

[...]

- Paragrafo 4.8

Le informazioni seguenti devono essere aggiunte al sottoparagrafo c. Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Dipendenza dal farmaco

L'uso ripetuto di {nome del prodotto} può indurre dipendenza dal farmaco, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza dal farmaco può variare in base ai fattori di rischio individuali del paziente, alla posologia e alla durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto la **SOC Patologie epatobiliari** con frequenza **Non nota**:

Disfunzione dello sfintere di Oddi

- Paragrafo 4.9

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

In caso di sovradosaggio di ossicodone è stata osservata leucoencefalopatia tossica.

Foglio illustrativo

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

Avvertenze e precauzioni

Tolleranza, dipendenza fisica e psicologica

Questo medicinale contiene ossicodone, che è un medicinale appartenente alla classe degli oppioidi. L'uso ripetuto di antidolorifici oppioidi può portare a riduzione dell'efficacia del farmaco (il paziente si abitua alla sua assunzione, un fenomeno che prende il nome di tolleranza). L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può indurre anche abuso e **dipendenza fisica e psicologica** con conseguente rischio di sovradosaggio potenzialmente fatale. **Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare in caso di dosi più alte e uso prolungato.** ~~Chieda consiglio al medico se teme di poter sviluppare una dipendenza da [nome del prodotto].~~

In caso di dipendenza fisica o psicologica, potrebbe avere la sensazione di non essere più in grado di controllare la quantità di farmaco di cui ha bisogno o la frequenza con la quale assumerlo. Potrebbe sentire la necessità di continuare a prendere il medicinale anche quando non le procura più sollievo dal dolore.

Il rischio di sviluppare dipendenza fisica o psicologica varia da persona a persona. È possibile che il rischio di sviluppare dipendenza fisica o psicologica da {nome del prodotto} aumenti se:

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

Se nota uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'uso di {nome del prodotto}, potrebbe aver sviluppato dipendenza fisica o psicologica:

- ha bisogno di usare il medicinale per un periodo più lungo di quanto consigliato dal medico;

- ha bisogno di assumere una dose maggiore di quella raccomandata;

- sta usando il medicinale per ragioni diverse da quelle per cui è stato prescritto, ad esempio "per mantenere la calma" o "per favorire il sonno";

- ha tentato ripetutamente, ma senza successo, di interrompere o controllare l'uso del medicinale;

- sta male quando smette di prendere il medicinale, e si sente meglio nel momento in cui lo prende di nuovo ("effetti da astinenza").

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per valutare 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 2

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere <nome del prodotto> se:

• ha un'inflammatione del pancreas (che può causare dolore grave all'addome e alla schiena), problemi alla colecisti o ai dotti biliari;

• ha dolore o fastidio addominale simile a quello causato da una colica;

[...]

Contatti il medico se manifesta un dolore grave nella parte alta dell'addome con possibile irradiazione alla schiena, nausea, vomito o febbre, che potrebbero essere sintomi associati a un'inflammazione del pancreas (pancreatite) e del tratto biliare.

[...]

- 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 a cadenza regolare nel corso dello stesso, il medico esaminerà con lei che cosa può aspettarsi dall'uso di {nome del prodotto}, quando e per quanto tempo deve assumerlo, quando deve contattare il medico e quando deve interromperlo(vedere anche paragrafo 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 prende accidentalmente le sue capsule

...

Un sovradosaggio può provocare:

...

- una patologia cerebrale nota come leucoencefalopatia tossica;

- Paragrafo 4

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta con frequenza **Non nota**:

problema a carico di una valvola dell'intestino che può causare dolore grave nella parte alta dell'addome (disfunzione dello sfintere di Oddi)

- Paragrafo 5. Come conservare [nome del prodotto]

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. **Conservi questo medicinale al riparo in un luogo sicuro, dove altre persone non possano accedervi. Può causare gravi danni ed essere fatale per le persone quando non è stato prescritto per loro.**

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 febbraio
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 aprile 2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 giugno 2024