

Allegato I

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

La disfunzione dello sfintere di Oddi può coinvolgere lo sfintere biliare e/o lo sfintere pancreatico con conseguente dilatazione rispettivamente del dotto biliare comune e/o del dotto pancreatico (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). L'avvertenza attuale relativa alle patologie epatobiliari nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di ossicodone/paracetamolo deve quindi essere modificata, eliminando "...aumento della pressione intrabiliare...". Non è necessario modificare il foglio illustrativo, in quanto esso non include riferimenti all'aumento della pressione intrabiliare.

L'iperalgia indotta da oppioidi (Opioid-Induced Hyperalgesia, OIH) è stata descritta come una risposta paradossa in cui la somministrazione di oppioidi induce un aumento della sensibilità al dolore invece di un effetto analgesico. Anche se i meccanismi esatti dell'OIH non sono ancora chiari, diverse evidenze supportano fortemente l'implicazione in questo fenomeno dell'attivazione di recettori degli aminoacidi come il recettore dell'N-metil-D-aspartato (NMDAR). Recenti osservazioni non cliniche (Han et al., 2024) mostrano che l'OIH potrebbe essere guidata dai canali ionici attivati dall'iperpolarizzazione e regolati da nucleotidi ciclici (HCN2) nei nocicettori periferici. È già stata stabilita una relazione causale tra ossicodone e iperalgesia. Questo problema è considerato pertinente anche per l'associazione a dose fissa ossicodone/paracetamolo.

La dipendenza fisica e l'assuefazione sono rischi importanti dell'ossicodone e restano preoccupanti nell'UE/SEE. Diversi studi pubblicati in letteratura confermano l'uso crescente di medicinali contenenti oppioidi nell'UE/SEE anche se gli andamenti possono variare nei singoli Stati membri (ad es. Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Vi sono segnali di un uso problematico cronico e/o ad alte dosi di oppioidi nell'UE (ad es. Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024). In una recente indagine trasversale condotta nei Paesi Bassi (ad es. Jansen- Groot Koerkamp et al. 2024) tra medici di medicina generale e farmacisti, la maggior parte degli intervistati ha concordato che vengono usati troppi oppioidi nel trattamento del dolore cronico non neoplastico e che vi sono timori sul potenziale di assuefazione degli oppioidi. Vi sono anche evidenze che suggeriscono che in alcuni Paesi UE/SEE vi sia un aumento dei danni dovuti a oppioidi (ad es. di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Questa considerazione relativa a ossicodone, che ha portato a un aggiornamento del foglio illustrativo nella procedura PSUSA recentemente conclusa per ossicodone monocomponente (PSUSA-00002254-202404) è rilevante anche per l'associazione a dose fissa ossicodone cloridrato/paracetamolo.

Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti ossicodone/paracetamolo debbano essere modificate di conseguenza.

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/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ossicodone cloridrato/paracetamolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei 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/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/dei medicinale/i
autorizzato/i 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 4.4

La seguente avvertenza deve essere modificata come indicato:

Patologie epatobiliari

Ossicodone può causare disfunzione e spasmo dello sfintere di Oddi, con conseguente ~~innalzamento della pressione intrabiliare~~ e aumento del rischio di sintomi a carico delle vie biliari e di pancreatite. Pertanto, ossicodone deve essere somministrato con cautela in pazienti con pancreatite e patologie del tratto biliare.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classificazione per sistemi e organi
Patologie del sistema nervoso con frequenza Non nota:

Iperalgesia

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Deve essere aggiunta un'avvertenza in un riquadro nero direttamente sotto il sottotitolo
"Tolleranza, dipendenza e assuefazione ", come segue:

Tolleranza, dipendenza e assuefazione

Questo medicinale contiene ossicodone, che è un oppioide. Può causare dipendenza e/o assuefazione.

Questo medicinale contiene ossicodone, che è un medicinale oppioide. L'uso ripetuto ecc.

- Paragrafo 4

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

aumento anomalo della sensibilità al dolore

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 gennaio 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	16 marzo 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	15 maggio 2025