

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 oxicodona, as conclusões científicas são as seguintes:

A taxa de notificação de casos relacionados com abuso no EEE permanece relativamente elevada. São consideradas necessárias medidas adicionais de minimização do risco para melhorar a sensibilização e o reconhecimento sobre o risco de afeção por uso de opioides (AUO).

Relativamente a recomendações para os prescritores (secções 4.2 e 4.4 do RCM), na prática clínica existe consenso sobre a necessidade de estabelecer objetivos de tratamento e um plano de descontinuação, bem como de educar o doente sobre o risco e os sinais de AUO antes do tratamento e durante o mesmo (Hauser *et al.* 2021; Dowell *et al.* 2016). É necessária a avaliação regular durante o tratamento com opioides considerando as potenciais alterações na relação benefício-risco ao longo do tempo ao nível do doente. Para aumentar a sensibilização entre doentes e cuidadores, o folheto informativo foi atualizado com os sinais de AUO baseados nos critérios do DSM-5 para perturbação pela utilização de substâncias.

Adicionalmente, dois grandes estudos observacionais dos EUA (Edlund *et al.* 2014) e do Reino Unido (Bedson *et al.* 2019) mostraram que uma dose mais elevada e uma duração do tratamento com opioides mais longa estiveram associadas a um risco aumentado de desenvolver AUO. Os resultados do estudo são considerados robustos; após o ajuste, as razões de probabilidades (OR, *odds ratios*) e as razões de risco (HR, *hazard ratios*) para o risco de desenvolvimento de AUO incidente são suficientemente elevadas, com um intervalo de confiança (IC) de 95% bastante superior a 1.

Relativamente ao sinal de leucoencefalopatia tóxica, tendo em vista os dados disponíveis provenientes da literatura, incluindo 7 casos da literatura em adultos com uma estreita relação temporal depois de uma sobredosagem com oxicodona e/ou um *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), o PRAC considera que uma relação causal entre a oxicodona e leucoencefalopatia tóxica como um sintoma de sobredosagem aguda é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm oxicodona deve ser alterada 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 a oxicodona, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) oxicodona 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 de medicamentos no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm oxicodona 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
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes das informações do medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2

~~A necessidade de tratamento continuado deve ser avaliada em intervalos regulares.~~

Modo de administração

...

Objetivos do tratamento e descontinuação

Antes de iniciar o tratamento com {nome do medicamento}, devem ser acordados, juntamente com o doente, uma estratégia de tratamento, que inclua a duração do tratamento e os objetivos do mesmo, e um plano para o fim do tratamento, em conformidade com as orientações de gestão de dor. Durante o tratamento, deve haver contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de tratamento continuado, considerar a descontinuação e ajustar posologias, se necessário. Quando um doente já não precisar de terapêutica com oxicodona, poderá ser aconselhável reduzir a dose gradualmente para prevenir sintomas de abstinência. No caso de ausência de controlo da dor adequado, deve ser considerada a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente (ver secção 4.4).

Duração do tratamento:

~~A oxicodona não deve ser utilizada durante mais tempo do que o necessário. Se for necessário tratamento a longo prazo devido ao tipo e à gravidade da doença, é necessária a monitorização cuidada e regular para determinar se e em que medida o tratamento deve ser continuado.~~

Descontinuação do tratamento:

~~Quando um doente já não precisar de terapêutica com oxicodona, poderá ser aconselhável reduzir a dose gradualmente para prevenir sintomas de abstinência.~~

...

- Secção 4.4

~~Tem de haver um contacto frequente entre o médico e o doente para poderem ser realizados ajustes posológicos. É fortemente recomendado que o médico defina os resultados do tratamento em conformidade com as orientações de gestão da dor. O médico e o doente podem depois acordar descontinuar o tratamento se estes objetivos não forem cumpridos.~~

Afeção por uso de opioides (abuso e dependência)

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

A utilização repetida de [nome do medicamento] pode originar afeção por uso de opioides (AUO). **Uma dose mais elevada e uma duração do tratamento com opioides mais longa pode aumentar o risco de desenvolver 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).

Antes de iniciar o tratamento com {nome do medicamento} e durante o mesmo, devem ser acordados com o doente os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação (ver secção 4.2). Antes do tratamento e durante o mesmo, o doente deve igualmente ser informado sobre os riscos e os sinais da AUO. Se estes sinais ocorrerem, os doentes devem ser aconselhados a contactar o respetivo médico.

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.

- Secção 4.8

As informações que seguem devem ser adicionadas na subsecção c. “Descrição de reações adversas selecionadas”

Dependência de fármaco

A utilização repetida de {nome do medicamento} pode originar dependência do fármaco, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência de fármaco poderá variar dependendo dos fatores de risco individuais de cada doente, da posologia e da duração do tratamento com opioides (ver secção 4.4).

- Secção 4.9

Os sinais e sintomas de sobredosagem devem ser adicionados da seguinte forma:

Foi observada leucoencefalopatia tóxica com a sobredosagem de oxiconona.

Folheto Informativo

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

Advertências e precauções

Tolerância e dependência

Este medicamento contém oxiconona, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de analgésicos opioides pode fazer com que o medicamento seja menos eficaz (o doente fica habituado ao medicamento, o que é conhecido como tolerância). A utilização repetida de [nome do medicamento] pode também originar abuso e **dependência** que poderão resultar numa sobredosagem potencialmente fatal. **O risco destes efeitos indesejáveis pode aumentar com uma dose mais elevada e uma duração de utilização mais longa.** *Se tem preocupação relativamente a poder ficar dependente de [nome do medicamento], é importante que consulte o seu médico.*

A dependência pode fazer com que sinta que já não controla quanto medicamento precisa de tomar nem quantas vezes precisa de o tomar. Poderá sentir que tem de continuar a tomar o medicamento, mesmo quando este não ajuda a aliviar a sua dor.

O risco de ficar dependente varia de pessoa para pessoa. Poderá ter um risco maior de ficar dependente de {nome do medicamento} se:

- 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.

Se notar qualquer um dos seguintes sintomas enquanto estiver a tomar {nome do medicamento}, pode ser um sinal de que ficou dependente.

– Tem de tomar o medicamento durante mais tempo do que o aconselhado pelo seu médico

– Tem de tomar mais do que a dose recomendada

– Está a utilizar o medicamento para outras razões além das prescritas, por exemplo, para “manter a calma” ou “ajudá-lo a dormir”

– Fez tentativas repetidas e fracassadas para deixar o medicamento ou para controlar a utilização do mesmo

– Quando deixa de tomar o medicamento sente-se indisposto e sente-se melhor depois de tomar o medicamento de novo (“efeitos de abstinência”)

Se notar qualquer um destes sinais, fale com o seu médico para discutir a melhor via de tratamento para si, incluindo quando é apropriado parar e como parar em segurança (ver secção 3, Se parar de tomar {nome do medicamento}).

- Secção 3. Como tomar [nome do medicamento]
<<Tome> <Utilize> este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico <ou farmacêutico>. Fale com o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se tiver dúvidas.>

Antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento, o seu médico falará consigo sobre o que pode esperar da utilização de {nome do medicamento}, quando e durante quanto tempo precisa de o tomar, quando deve contactar o seu médico e quando tem de parar de o tomar (ver também “Se parar de tomar {nome do medicamento}”).

- Secção 3. Como tomar [nome do medicamento]

...

Se tomar mais [nome do medicamento] do que deveria ou se alguém engolir acidentalmente as suas cápsulas

...

Uma sobredosagem pode resultar no seguinte:

...

– Uma perturbação do cérebro (conhecida como leucoencefalopatia tóxica)

...

- Secção 5 do Folheto Informativo. Como conservar [nome do medicamento]

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças. Conservar este medicamento num cofre fechado e num espaço de armazenamento seguro, onde outras pessoas não consigam aceder ao medicamento. O medicamento pode provocar danos graves e ser fatal para pessoas quando o mesmo não lhes foi prescrito.

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 novembro de 2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	4 de janeiro de 2023
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	23 de fevereiro de 2023