

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 oxicodona, as conclusões científicas são as seguintes:

Considerando os 8 casos específicos de oxicodona que reportam disfunção do esfíncter de Oddi (DEO) (4 casos prováveis e 4 possíveis) e 1 caso de oxicodona-naloxona que reporta DEO (1 possível), o mecanismo plausível reportado na literatura que descreve espasmos do esfíncter induzidos por opioides (p. ex., Voorthuizen *et al.* 2000 e Thompson *et al.* 2001), o PRAC considera que uma relação causal entre a oxicodona e DEO é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

Foram identificados vários casos pós-comercialização sólidos. Entre os 8 casos de DEO específicos de oxicodona, houve 4 casos prováveis; 2 casos tiveram um tempo até ao início (TAI) de 1 dia, 1 caso teve um TAI de 18 dias e 1 caso de sobredosagem proveniente da literatura que envolve um bebé teve um TAI < 1 dia (González *et al.* 2020). Este último caso de sobredosagem num bebé também reportou anomalia pancreática e lipase e amilase aumentadas, o que é indicativo de pancreatite (aguda), enquanto os outros 3 casos prováveis de DEO não reportaram pancreatite (aguda). Todos os 4 casos prováveis tiveram um resultado positivo após suspensão e, em 3 destes, os notificadores concluíram explicitamente que se verificou uma relação provável ou razoável ou indicaram a ausência de outros fatores de causalidade. Os restantes 4 casos de DEO foram considerados casos possíveis com tempo até ao início (TAI) de, respetivamente, 1 dia, 1 dia, 11–16 dias (Yamada *et al.* 2009) e ~1 ano (Kumakura *et al.* 2020), dos quais 2 casos também reportaram pancreatite (aguda). Dos 8 casos de DEO acima, 4 casos mencionaram explicitamente dor (aguda/biliar/no ataque) na região abdominal ou hipocondrial. O caso final tratou-se de um utilizador de um medicamento combinado de oxicodona-naloxona, com um TAI < 1 dia e um resultado positivo após suspensão, mas de narrativa curta, pelo que foi considerado um caso possível.

Relativamente à pancreatite aguda (PA), para além dos 3 casos de DEO acima, que também reportaram acontecimentos indicativos de PA (1 caso provável de sobredosagem num bebé e 2 casos possíveis), houve 2 casos possíveis adicionais que reportaram pancreatite (aguda), mas que não reportaram DEO. Ambos os casos tiveram um TAI de ~1 dia e um resultado positivo após suspensão, mas um caso foi confundido por sepsia — a lesão traumática do pâncreas é frequente no choque séptico (Chaari *et al.* 2016) —, e o outro caso tratava-se de um caso de sobredosagem num adulto sem informação específica sobre se havia outros medicamentos utilizados excessivamente de forma concomitante ou no passado e com um fator de confusão: doença celíaca, que está associada ao desenvolvimento de pancreatite (Sadr-Azodi *et al.* 2012). Considerando o total de 3 casos possíveis não relacionados com sobredosagem que reportaram PA, mas a ausência de casos prováveis não relacionados com sobredosagem, o PRAC considera que há evidências insuficientes para concluir definitivamente que se verificou uma relação causal entre a utilização de oxicodona (utilizada segundo as indicações aprovadas) e PA, mas a adição de uma advertência é considerada justificada. Isto é suportado adicionalmente por um mecanismo subjacente plausível (possibilidade de pancreatite secundária a DEO).

Tendo por base o supra, o PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm oxicodona deve ser alterada em conformidade.

Após analisar a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões globais e os fundamentos da recomendação 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 recomenda que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado devem ser alterados.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

• Secção 4.4

A oxicodona tem de ser administrada com cuidado nos doentes com:

...Pancreatite...Doenças do trato biliar...

[...]

Afeções hepatobiliares

A oxicodona poderá causar disfunção e espasmo do esfíncter de Oddi, aumentando assim a pressão intrabiliar e o risco de sintomas do trato biliar e pancreatite. Deste modo, a oxicodona tem de ser administrada com cuidado em doentes com pancreatite e doenças do trato biliar.

[...]

• Secção 4.8

A(s) reação(ões) adversa(s) seguinte(s) deve(m) ser adicionada(s) na CSO “Afeções hepatobiliares” com uma frequência *Desconhecida*:

Disfunção do esfíncter de Oddi

Folheto Informativo

• Secção 2

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar <medicamento> se:

- *tem inflamação do pâncreas (o que poderá causar dor intensa no abdómen e nas costas), problemas na vesícula biliar ou no canal biliar;*
- *tem dor ou mal-estar abdominal colicativo(o);*

[...]

Contacte o seu médico se tiver dor no abdómen superior intensa que pode irradiar para as costas, náuseas, vômitos ou febre, pois poderão ser sintomas associados a inflamação do pâncreas (pancreatite) e do sistema do trato biliar.

[...]

• Secção 4

A(s) reação(ões) seguinte(s) deve(m) ser adicionada(s) com uma frequência *Desconhecida*:

Um problema que afeta uma válvula nos intestinos que poderá causar dor no abdómen superior intensa (disfunção do esfíncter de Oddi)

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 2023
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	24 de dezembro de 2023
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	22 de fevereiro de 2024