

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 cloridrato de oxicodona/paracetamol, as conclusões científicas são as seguintes:

Em vista da informação disponível sobre medicamentos da mesma classe terapêutica, incluindo a oxicodona, e com base numa forte plausibilidade mecanística global que resultou em atualizações da informação do medicamento (IM) para outros opioides, o PRAC considera que a conclusão retirada para a oxicodona também é aplicável à associação de dose fixa de cloridrato de oxicodona/paracetamol; a IM deve ser alterada de modo a ser incluída uma atualização da secção 4.4 do RCM com a adição de uma advertência sobre "Afeções hepatobiliares", incluindo a "Disfunção do esfíncter de Oddi" e uma atualização da secção 4.8 do RCM com a adição da reação adversa "Disfunção do esfíncter de Oddi" com uma frequência "desconhecida". O folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

Em vista do consenso científico na prática clínica acerca da necessidade de se estabelecer objetivos do tratamento e um plano de descontinuação, bem como da necessidade de educar os doentes sobre o risco e os sinais de PUO antes e durante o tratamento (Hauser *et al.* 2021, Dowell *et al.* 2016), são necessárias avaliações regulares durante o tratamento com opioides, tendo em conta as potenciais alterações no perfil B-R ao longo do tempo, ao nível do doente. Para aumentar a consciencialização entre os doentes e os cuidadores, o folheto informativo para o doente foi atualizado com os sinais de PUO, com base nos critérios do DSM-5 para Perturbações pela utilização de substâncias.

Além disso, dois grandes estudos observacionais dos EUA (Edlund *et al.* 2014) e do Reino Unido (Bedson *et al.* 2019) revelaram que uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opioides estavam associadas a um aumento do risco de desenvolvimento de PUO. O PRAC considera que estas evidências para os opioides em geral têm também relevância para a associação de dose fixa de cloridrato de oxicodona/paracetamol.

Relativamente à leucoencefalopatia tóxica, em vista dos dados disponíveis da literatura, incluindo 7 casos de adultos da literatura com uma relação temporal estreita após 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 a conclusão da existência de uma relação causal entre a oxicodona e leucoencefalopatia tóxica, como um sintoma de sobredosagem aguda, tem igualmente relevância para a associação de dose fixa de cloridrato de oxicodona/paracetamol.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a cloridrato de oxicodona/paracetamol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) cloridrato de oxicodona/paracetamol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Anexo II

Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.2

Modo de administração

...

Objetivos do tratamento e descontinuação

Antes de iniciar o tratamento com {nome do medicamento}, deve ser acordada, em conjunto com o doente, uma estratégia de tratamento que inclua a duração e os objetivos do tratamento, bem como um plano para o fim do tratamento, de acordo com as diretrizes para o tratamento da dor. Durante o tratamento, deve existir um contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento, considerar a descontinuação do tratamento e ajustar as doses, se necessário. Quando um doente já não precisa da terapêutica com oxycodona, poderá ser aconselhável reduzir a dose gradualmente para evitar sintomas de privação. Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ser considerada a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão de doença subjacente (ver secção 4.4).

~~Se for necessário um tratamento de longa duração ou repetido, deve ser considerada a introdução de pausas, e os doentes devem ser monitorizados cuidadosa e regularmente.~~

~~Em qualquer caso, a descontinuação abrupta da terapêutica deve ser evitada; poderá ser aconselhável reduzir a dose gradualmente (ver secção 4.4).~~

...

- Secção 4.4

Perturbação pela utilização de opioides (abuso e dependência)

~~Podem desenvolver-se tolerância, dependência física e/ou psicológica com a administração repetida de opioides como a oxycodona. Sabe-se que pode ocorrer dependência iatrogénica após a administração de opioides.~~

A utilização repetida de [nome do medicamento] pode resultar em perturbação pela utilização de opioides (PUO). **Uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de PUO.** O abuso ou utilização indevida intencional de [nome do medicamento] pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolver PUO está aumentado nos doentes com uma história pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de perturbações pela utilização de substâncias (incluindo perturbações pela utilização de álcool), em fumadores atuais ou em doentes com uma história pessoal de outras doenças mentais (p. ex., depressão *major*, ansiedade e perturbações da personalidade).

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

Vai ser necessário monitorizar os doentes quanto a sinais de comportamento de procura de drogas (p. ex., pedidos demasiado precoces de novas receitas). Isto inclui a revisão de opioides e fármacos

psicoativos (como as benzodiazepinas) concomitantes. Para os doentes com sinais e sintomas de PUO, deve ser considerada uma consulta com um especialista em dependência.

.....

- Secção 4.4

[...]

Afeções hepatobiliares

A oxiconona pode causar disfunção e espasmos do esfíncter de Oddi, aumentando assim a pressão intrabiliar e o risco de sintomas das vias biliares e de pancreatite. Por conseguinte, a oxiconona tem de ser administrada com cautela em doentes com pancreatite e doenças das vias biliares.

[...]

- Secção 4.8

A seguinte informação deve ser acrescentada na subsecção c. "Descrição de reações adversas seleccionadas".

Dependência do medicamento

A utilização repetida de {nome do medicamento} pode provocar dependência do medicamento, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência do medicamento pode variar em função dos fatores de risco individuais do doente, da dosagem e da duração do tratamento com opioides (ver secção 4.4).

- Secção 4.8

A seguinte reação adversa deve ser adicionada na CSO "Afeções hepatobiliares" com uma frequência "Desconhecida":

Disfunção do esfíncter de Oddi

- Secção 4.9

Deve ser acrescentado o seguinte aos sinais e sintomas de sobredosagem:

Foi observada leucoencefalopatia tóxica com sobredosagem de oxiconona.

Folheto informativo

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

Advertências e precauções

Tolerância, dependência e adição

Este medicamento contém oxicodeona, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de analgésicos opioides pode provocar a diminuição da eficácia do medicamento (pode desenvolver habituação ao medicamento, também designada por tolerância). A utilização repetida de [nome do medicamento] pode também levar à dependência, ao abuso e à **adição**, o que pode provocar uma sobredosagem potencialmente fatal. **O risco destes efeitos indesejáveis pode aumentar com uma dose mais elevada e uma duração mais longa de utilização.** Se a possibilidade de ficar dependente de [nome do medicamento] o preocupa, é importante que consulte o seu médico.

A dependência ou adição podem fazê-lo sentir que já não controla a quantidade de medicamento que necessita de utilizar ou a frequência com que precisa de utilizar. Poderá sentir que necessita de continuar a utilizar o seu medicamento, mesmo quando este não ajuda a aliviar a sua dor.

O risco de se tornar dependente ou viciado varia de pessoa para pessoa. Poderá apresentar um risco maior de se tornar dependente ou viciado em {nome do medicamento} se:

- tem história pessoal ou familiar de abuso ou dependência de álcool, de medicamentos sujeitos a receita médica ou de drogas ilegais ("adição");
- é fumador;
- já teve problemas de humor (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade) ou já foi tratado por um psiquiatra para outras doenças mentais.

Se se aperceber de algum dos sinais seguintes durante a utilização de {nome do medicamento}, pode ser um sinal de que se tornou dependente ou viciado.

- Necessita de utilizar o medicamento durante mais tempo do que o aconselhado pelo seu médico

- Necessita de utilizar mais do que a dose recomendada

- Está a utilizar o medicamento por outros motivos que não os prescritos, por exemplo, "manter a calma" ou "ajudá-lo a dormir"

- Fez tentativas repetidas e sem êxito para deixar de utilizar ou para controlar a utilização deste medicamento

- Quando para de tomar o medicamento, sente-se indisposto e sente-se melhor quando volta a utilizar o medicamento ("efeitos de abstinência")

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

- Secção 2

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar <nome do medicamento> se:

• tem inflamação do pâncreas (a qual pode causar dor intensa no abdómen e nas costas), problemas da vesícula biliar ou vias biliares;

• tem desconforto ou dor tipo cólicas no abdómen;

[...]

Contacte o seu médico se sentir uma dor intensa no abdómen superior, possivelmente irradiando para as costas, náuseas, vômitos ou febre, pois podem ser sintomas associados a inflamação do pâncreas (pancreatite) e do sistema biliar.

[...]

- 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 também discutirá consigo o que pode esperar da utilização de {nome do medicamento}, quando e durante quanto tempo deve tomá-lo, quando contactar o seu médico e quando deve interrompê-lo (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 as suas cápsulas acidentalmente

...

Uma sobredosagem pode resultar em:

...

- Uma doença do cérebro (chamada leucoencefalopatia tóxica)

- Secção 4

Deve ser adicionada a seguinte reação adversa com uma frequência "Desconhecida":

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

- Secção 5. Como conservar [nome do medicamento]

Conservar este medicamento fora da vista e do alcance das crianças. **Conservar este medicamento num local seguro e protegido fechado à chave, onde outras pessoas não possam aceder ao mesmo. Pode causar danos graves e ser fatal para as pessoas quando não lhes tenha sido receitado.**

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 fevereiro
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	7 de abril de 2024
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	6 de junho de 2024