

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:

A disfunção do esfíncter de Oddi pode envolver o esfíncter biliar e/ou o esfíncter pancreático, o que poderá originar, respetivamente, um ducto biliar comum dilatado e/ou um ducto pancreático dilatado (McLoughlin et al. 2007, Afghani et al. 2017). Por conseguinte, a advertência atual sobre afeções hepatobiliares no RCM da oxicodona/paracetamol carece de modificação através da remoção de "(...) aumentando a pressão intrabiliar (...)". Não é necessário alterar o folheto informativo (FI), uma vez que não está incluída uma referência a pressão intrabiliar aumentada no PI.

Foi descrita hiperalgesia induzida por opioides (HIO) como uma resposta paradoxal, na qual a administração de opioides induz um aumento da sensibilidade à dor, em vez de ter um efeito analgésico. Embora os mecanismos exatos da HIO ainda não sejam claros, várias evidências apoiam fortemente a implicação da ativação de recetores de aminoácidos, tais como o recetor do N-metil-D-aspartato (NMDAR) nestes fenómenos. Observações não clínicas recentes (Han et al, 2024) mostram que a HIO pode ser acionada por canais iónicos regulados por nucleótidos cíclicos ativados pela hiperpolarização (HCN2) em nociceptores periféricos. Já foi estabelecida uma relação causal entre a oxicodona e hiperalgesia. Este problema é considerado relevante também para a associação do dose fixa (ADF) de oxicodona/paracetamol.

A dependência constitui um risco importante da oxicodona e continua a ser uma preocupação na UE/EEE. De acordo com a literatura, vários estudos publicados confirmam o aumento do uso de medicamentos contendo opioides na UE/EEE, embora as tendências possam variar nos diferentes Estados-Membros (por ex., Kalkman et al. 2019, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Existem sinais de uso problemático crónico e/ou em doses elevadas de opioides na UE (por ex., Ellerbroek et al. 2024, Schrader et al. 2024, Vincent et al. 2024). Num estudo transversal recente realizado nos Países Baixos (por ex., Jansen-Groot Koerkamp et al. 2024) entre médicos de clínica geral e farmacêuticos comunitários, a maioria dos inquiridos concordou que são utilizados demasiados opioides no tratamento da dor crónica não maligna e que existem preocupações quanto ao potencial de dependência dos opioides. Existem também evidências que sugerem que em alguns países da UE/EEE se verifica um aumento dos danos relacionados com opioides (por ex., di Gaudio et al. 2021, Häuser et al. 2020, Pierce et al. 2021). Esta consideração para a oxicodona, que levou a uma atualização do folheto informativo no procedimento PSUSA recentemente finalizado para o monocomponente oxicodona (PSUSA-00002254-202404) tem igualmente relevância para a ADF de cloridrato de oxicodona/paracetamol.

O PRAC concluiu que a informação dos medicamentos que contêm oxicodona/paracetamol deve ser alterada em conformidade.

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 4.4

Uma advertência deve ser corrigida da seguinte forma:

Afeções hepatobiliares

A oxycodona pode causar disfunção e espasmo do esfíncter de Oddi, ~~aumentando a pressão intrabiliar~~ e aumentando o risco de sintomas do trato biliar e pancreatite. Assim, a oxycodona deve ser administrada com precaução em doentes com pancreatite e doenças do trato biliar.

- Secção 4.8

Deve ser adicionada a seguinte reação adversa à CSO "Doenças do sistema nervoso", com uma frequência "Desconhecida":

Hiperalgesia

Folheto Informativo

- Secção 2

Deve ser adicionada uma advertência dentro de uma caixa negra imediatamente abaixo do subtítulo "Tolerância, dependência e adição", da seguinte forma:

Tolerância, dependência e adição

Este medicamento contém oxycodona, que é um opioide. Pode causar dependência e/ou adição.

Este medicamento contém oxycodona, que é um medicamento opioide. O uso repetido (...).

- Secção 4

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

sensibilidade à dor anormalmente aumentada

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 janeiro de 2025
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	16 de março de 2025
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	15 de maio de 2025