

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru clorhidrat de oxycodonă/paracetamol, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere informațiile disponibile privind medicamentele din aceeași clasă terapeutică, incluzând oxycodona, și pe baza unui mecanism de plauzibilitate puternic, toate acestea ducând la actualizări ale informațiilor referitoare la medicament pentru alte opioide, PRAC consideră că concluzia pentru oxycodonă se aplică și asocierii în doză fixă de clorhidrat de oxycodonă/paracetamol; informațiile referitoare la medicament trebuie modificate astfel încât să includă o actualizare a pct. 4.4 din RCP prin adăugarea unei atenționări legată de Tulburările hepatobiliare cu includerea disfuncției sfincterului Oddi și o actualizare a pct. 4.8 din RCP prin adăugarea reacției adverse Disfuncție a sfincterului Oddi cu Frecvență necunoscută. Prospectul se actualizează în consecință.

Având în vedere consensul științific din practica medicală cu privire la necesitatea stabilirii obiectivelor tratamentului și planul de oprire a tratamentului, precum și pentru educarea pacientului cu privire la riscul și semnele de TCO înainte de tratament și în timpul acestuia (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016), este necesară reevaluarea periodică în timpul tratamentului cu opioide, ținând cont de modificările posibile ale raportului beneficiu/risc în timp, asupra pacientului. Pentru informarea pacienților și a aparținătorilor, prospectul a fost actualizat cu semnele de TCO pe baza criteriilor din DSM-5 pentru tulburările asociate utilizării de substanțe.

Mai mult, două studii observaționale ample din SUA (Edlund et al. 2014) și din Marea Britanie (Bedson et al. 2019) au demonstrat că o doză mai mare și o durată mai mare a tratamentului cu opioide se asociază cu un risc crescut de apariție a TCO. PRAC consideră că, în general, aceste dovezi pentru opioide sunt relevante și pentru asocierea în doză fixă de clorhidrat de oxycodonă/paracetamol.

În ceea ce privește leucoencefalopatia toxică, având în vedere datele disponibile, provenite din literatura de specialitate, inclusiv 7 cazuri din literatură la adulți, care au prezentat o relație temporală strânsă după un supradozaj cu oxycodonă și/sau o remisie a evenimentului advers la întreruperea administrării medicamentului (*positive dechallenge*) (Jones et al 2020; Middelbrooks et al 2016; Holyoak 2014; Koya et al 2014; Morales et al 2010; Ung et al 2021), PRAC consideră că concluzia existenței unei relații cauzale între oxycodonă și leucoencefalopatia toxică ca simptom al unui supradozaj acut are relevanță și pentru asocierea în doză fixă de clorhidrat de oxycodonă/paracetamol.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru clorhidratul de oxycodonă/paracetamol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține /medicamentele care conțin clorhidrat de oxycodonă/paracetamol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

**Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul autorizat  
/medicamentele autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament** (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

## Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.2

Mod de administrare

...

### **Obiectivele tratamentului și întreruperea tratamentului**

**Înainte de a initia tratamentul cu {denumirea medicamentului}, trebuie să se stabilească împreună cu pacientul o schemă de tratament care să includă durata tratamentului și obiectivele acestuia și un plan pentru întreruperea tratamentului, în conformitate cu recomandările pentru tratamentul durerii. În timpul tratamentului trebuie să existe o comunicare frecventă între medic și pacient, în scopul evaluării necesității de continuare a tratamentului, posibilității de a opri tratamentul și de ajustare a dozelor, dacă este necesar. În cazul în care un pacient nu mai necesită tratament cu oxicodonă, se poate recomanda scăderea treptată a dozei, pentru a preveni simptomele de sevraj. În absenta unui control adecvat al durerii, trebuie avută în vedere posibilitatea hiperalgeziei, toleranței și evoluției bolii subiacente (vezi pct. 4.4).**

Dacă este necesar un tratament pe termen lung sau repetat, trebuie avută în vedere o pauză de tratament, iar pacienții trebuie monitorizați periodic cu atenție.

În orice caz, trebuie evitată oprirea bruscă a tratamentului; poate fi recomandabilă reducerea treptată a dozei (vezi pct. 4.4).

...

- Pct. 4.4

Tulburare asociată consumului de opioide (abuz și dependență)

În cazul administrării repetate de opioide, cum este oxicodona, pot apărea toleranța și dependența fizică și/sau psihologică. Se cunoaște că poate surveni narcomania iatrogenă după utilizarea terapeutică a opioidelor.

Utilizarea repetată a [denumirea medicamentului] poate duce la tulburare asociată consumului de opioide (TCO). **O doză mai mare și o durată mai mare a tratamentului cu opioide pot crește riscul de apariție a TCO.** Abuzul sau utilizarea necorespunzătoare deliberată a [denumirea medicamentului] poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (incluzând tulburarea asociată consumului de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

**Înainte de inițierea tratamentului cu {denumirea medicamentului} și în timpul acestuia, obiectivele tratamentului și un plan de întrerupere a tratamentului trebuie stabilite împreună cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înaintea tratamentului și în timpul acestuia, pacientul trebuie informat, de asemenea, cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.**

Pacienții vor trebui monitorizați pentru semnele de comportament de căutare a substanței (de exemplu solicitări prea timpurii de reprovizionare). Aceasta include analiza opioidelor administrate concomitent

și a medicamentelor psihoactive (cum sunt benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO trebuie avută în vedere consultarea unui medic specialist în tratarea dependenței.

.....

- Pct. 4.4

[...]

### **Tulburări hepatobiliare**

**Oxicodona poate determina disfuncție și spasm la nivelul sfincterului Oddi, crescând astfel presiunea intrabilară și crescând riscul de simptome la nivelul căilor biliare și pancreatită. Prin urmare, oxicodona trebuie administrată cu prudență la pacienții cu pancreatită și afecțiuni la nivelul căilor biliare.**

[...]

- Pct. 4.8

Următoarele informații trebuie adăugate la subpunctul c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

### **Dependentă de medicament**

**Utilizarea repetată a {denumirea medicamentului} poate duce la dependentă de medicament, chiar și la doze terapeutice. Riscul de dependentă de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doza și de durata tratamentului cu opioide (vezi pct. 4.4).**

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în **Clasificarea pe aparate, sisteme și organe la secțiunea Tulburări hepatobiliare** cu frecvență **Necunoscută**:

### **Disfuncție la nivelul sfincterului Oddi**

- Pct. 4.9

Semnele și simptomele de supradozaj trebuie adăugate astfel:

**În cazul supradozajului cu oxicodonă a fost observată leucoencefalopatia toxică.**

### **Prospect**

- Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte să luați/utilizați [denumirea medicamentului]

*Atenționări și precauții*

### **Toleranță, dependentă și adicție**

**Acest medicament contine oxicononă, care este un medicament opioid. Utilizarea repetată a analgezicelor opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (vă obișnuiți cu acesta, cunoscută sub denumirea de toleranță).** De asemenea, utilizarea repetată a [denumirea medicamentului] poate duce la dependență, abuz și **adictie**, ceea ce poate avea ca rezultat o supradoză care vă pune viața în pericol. **Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și a duratei de utilizare.** Dacă sunteți îngrijorat că puteți deveni dependent de [denumirea medicamentului], este important să vă adresați medicului dumneavoastră.

**Dependenta sau adictia vă poate face să simțiți că nu mai țineți sub control cantitatea de medicament pe care trebuie să o luați sau frecvența cu care trebuie să luați medicamentul. Este posibil să simțiți că trebuie să continuați să luați medicamentul, chiar și atunci când acesta nu vă ajută la ameliorarea durerii.**

**Riscul de a deveni dependent sau de a dezvolta adicție variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent sau de a dezvolta adicție față de {denumirea medicamentului} dacă:**

- Dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră a abuzat vreodată sau a fost dependent de alcool, medicamente eliberate pe bază de prescripție sau droguri ilegale („adicție”).
- Sunteți fumător.
- Ați avut vreodată tulburări de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

**Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timp ce luați {denumirea medicamentului}, poate fi un semn că ați devenit dependent sau că ați dezvoltat adicție.**  
**– Trebuie să luați medicamentul o perioadă mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră**

**– Trebuie să luați o cantitate mai mare decât doza recomandată**

**– Utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu „pentru a rămâne calm” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”**

**– Ați încercat în mod repetat, fără succes, să renunțați la medicament sau să controlați utilizarea acestuia**

**– Când încetați să luați medicamentul, vă simțiți rău și vă simțiți mai bine după ce începeți să îl luați din nou („efecte de sevraj”)**

**Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre cea mai bună schemă de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv despre momentul potrivit pentru a opri tratamentul și modul în care poate fi oprit în siguranță (vezi pct. 3, Dacă încetați să luați {denumirea medicamentului}).**

- Pct. 2

Înainte să luați <medicamentul>, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

**• aveți o inflamație a pancreasului (care poate cauza o durere severă la nivelul abdomenului și spatelui), probleme cu vezica biliară sau cu căile biliare;**

**• aveți durere abdominală de tipul colicilor sau disconfort abdominal;**

[...]

**Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați o durere severă în partea superioară a abdomenului, care este posibil să radieze spre spate, greață, vărsături sau febră, întrucât acestea ar putea fi simptome asociate cu inflamația pancreasului (pancreatită) și a sistemului căilor biliare.**

[...]

- Pct. 3 Cum să luați [denumirea medicamentului]

<Luați> <utilizați> <întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră <sau farmacistul>. Discutați cu <medicul dumneavoastră> <sau> <cu farmacistul> dacă nu sunteți sigur.>

**Înainte de a începe tratamentul și periodic în timpul acestuia, medicul va discuta cu dumneavoastră la ce vă puteți aștepta de la utilizarea {denumirea medicamentului}, când și cât timp trebuie să îl luați, când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră și când trebuie să opriți administrarea (vezi și pct. Dacă încetați să luați {denumirea medicamentului}).**

- Pct. 3 Cum să luați [denumirea medicamentului]

...

Dacă luați mai mult [denumirea medicamentului] decât trebuie sau dacă cineva înghite accidental capsulele dumneavoastră

...

Un supradozaj poate duce la:

...

**- O tulburare la nivelul creierului (cunoscută sub denumirea de leucoencefalopatie toxică)**

- Pct. 4

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate cu frecvența **Necunoscută:**

**O problemă care afectează o valvă la nivelul intestinelor și care poate cauza durere severă în partea superioară a abdomenului (disfuncție a sfincterului Oddi)**

- Pct. 5 Cum se păstrează [denumirea medicamentului]

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor. **Păstrați acest medicament sub cheie într-un loc sigur și securizat, unde alte persoane nu au acces. Poate cauza efecte dăunătoare grave și poate fi letal pentru persoane cărora nu le-a fost prescris.**

### **Anexa III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**



**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din februarie
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	7 aprilie 2024
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 iunie 2024