

**Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per tramadolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Considerando i dati disponibili dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee relativamente al rischio di dipendenza/abuso del farmaco, come anche le avvertenze riportate in altre informazioni su prodotti contenenti oppioidi, il PRAC ritiene che sia giustificato aggiornare i paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per rafforzare le avvertenze sul rischio di dipendenza/abuso del farmaco aggiungendo le conseguenze negative del disturbo da uso di oppioidi e i fattori di rischio identificati avvalendosi del testo già utilizzato per altri oppioidi.

Considerando i dati disponibili dalla letteratura relativamente all'interazione tra oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin), come anche le avvertenze riportate in altre informazioni su prodotti contenenti oppioidi, il PRAC ritiene che sia giustificato aggiornare il paragrafo 4.5 dell'RCP per inserire le interazioni con i gabapentinoidi.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

### **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative a tramadolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale(i) contenente/i tramadolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato/dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

1) Aggiornamenti per rafforzare le avvertenze sul rischio di dipendenza/abuso di sostanze;

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- **Paragrafo 4.2**

Modo di somministrazione

...

#### **Finalità e interruzione del trattamento**

**Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto], è necessario definire, d'accordo con il paziente e nel rispetto delle linee guida sul trattamento del dolore, una strategia terapeutica che includa la durata e le finalità del trattamento, nonché un piano per la fine del trattamento. Durante il trattamento, medico e paziente devono essere in stretto contatto per valutare la necessità di continuare o sospendere il trattamento e, se necessario, aggiustare il dosaggio. Quando il paziente non necessita più della terapia con tramadolo, può essere raccomandata una progressiva riduzione della dose per prevenire sintomi da astinenza. In caso di mancato raggiungimento di un adeguato controllo del dolore, si deve prendere in considerazione la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).**

Paragrafo 4.4

*L'avvertenza esistente deve essere riformulata come segue (il testo esistente dell'avvertenza in questione deve essere sostituito, se del caso, dal seguente paragrafo):*

#### **Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)**

**In seguito alla somministrazione ripetuta di oppioidi si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (OUD). L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può causare il disturbo da uso di oppioidi (OUD). Una dose più elevata e una durata più lunga del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare un OUD. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di [nome del prodotto] può essere causa di sovradosaggio e/o decesso. Il rischio di sviluppare un OUD è più elevato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbo da uso di sostanze (compreso il disturbo da uso di alcol), nei fumatori o in pazienti con anamnesi personale di altri disturbi mentali (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi di personalità).**

**Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto], così come nel corso del trattamento, si devono concordare con il paziente le finalità del trattamento e il piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve essere informato anche sui rischi e sui segni di OUD. In caso di comparsa di tali segni, il paziente deve essere avvisato della necessità di contattare il medico.**

**Il paziente deve essere monitorato per individuare i segni di un comportamento di ricerca di sostanza d'abuso (ad esempio richiesta troppo anticipata di nuove prescrizioni). Ciò include la valutazione di oppioidi e psicofarmaci concomitanti (come le benzodiazepine). Per i pazienti**

**con segni e sintomi di OUD, si deve prendere in considerazione un ulteriore consulto con uno specialista.**

- Paragrafo 4.8

*Sotto la tabella che riassume gli effetti indesiderati si deve aggiungere il seguente paragrafo:*

#### **Dipendenza dal farmaco**

**L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può portare a dipendenza dal farmaco, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza dal farmaco può variare in funzione dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).**

#### **Foglio illustrativo**

- Paragrafo 2.

*Il testo esistente dell'avvertenza in questione deve essere sostituito dal testo sottostante, riportato in grassetto e, se del caso, sottolineato.*

Avvertenze e precauzioni

#### **Tolleranza, dipendenza fisica e psicologica**

**Questo medicinale contiene tramadolo, un medicinale appartenente alla classe degli oppioidi. L'uso ripetuto di oppioidi può portare a diminuzione dell'efficacia del medicinale (il paziente si abitua alla sua assunzione, fenomeno che prende il nome di tolleranza). L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può indurre anche abuso e dipendenza fisica e psicologica, con conseguente rischio di sovradosaggio potenzialmente fatale. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare in caso di dosi più elevate e uso prolungato.**

**In caso di dipendenza fisica o psicologica, potrebbe avere la sensazione di non essere più in grado di controllare la quantità di farmaco di cui ha bisogno o la frequenza con cui deve assumerlo.**

**Il rischio di sviluppare dipendenza fisica o psicologica varia da persona a persona. È possibile che il rischio di sviluppare dipendenza fisica o psicologica da [nome del prodotto] aumenti se:**

**- Lei o un membro della sua famiglia ha avuto storia di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o droghe illegali ("dipendenza");**

**- Lei è un fumatore;**

**- Lei ha avuto disturbi dell'umore (depressione, ansia o disturbo di personalità) o è stato in cura da uno psichiatra per altre malattie mentali.**

**Se nota uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'assunzione di [nome del prodotto], potrebbe aver sviluppato dipendenza fisica o psicologica:**

**- Ha bisogno di assumere il medicinale per un periodo più lungo di quanto consigliato dal medico;**

**- Ha bisogno di assumere una dose superiore a quella raccomandata;**

**- Usa il medicinale per motivi diversi da quelli per cui è stato prescritto, ad esempio per "mantenere la calma" o "favorire il sonno";**

**- Ha tentato ripetutamente, ma senza successo, di interrompere o controllare l'uso del medicinale;**

**- Sta male quando smette di prendere il medicinale e si sente meglio nel momento in cui lo prende di nuovo ("effetti da astinenza").**

**Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per valutare il percorso terapeutico più adatto a Lei, incluso quando è appropriato interrompere il trattamento e come farlo in sicurezza (vedere paragrafo 3, Se interrompe il trattamento con [nome del prodotto]).**

- Paragrafo 3.

<<Prenda> <Usi> questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico <o del farmacista>. Se ha dubbi consulti <il medico> <o> <il farmacista>.

**Prima di iniziare il trattamento e a cadenza regolare nel corso dello stesso, il medico discuterà con Lei che cosa può aspettarsi dall'uso di [nome del prodotto], quando e per quanto tempo deve assumerlo, quando deve rivolgersi al medico e quando deve interromperlo (vedere anche paragrafo 2).**

- Paragrafo 5.

*Da aggiungere direttamente sotto la frase "Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.":*

**Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, dove altre persone non possano avervi accesso. Può causare gravi danni ed essere fatale per le persone quando non è stato prescritto per loro.**

2) Modifiche per aggiungere le interazioni con i gabapentinoidi;

#### **- Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.5

*È necessario aggiungere un'interazione come segue. Se il paragrafo 4.5 dell'RCP include già un testo identico a "L'uso concomitante di <prodotto> con [...] può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte.", il nuovo testo proposto (ad esempio "gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)") può essere aggiunto alla frase esistente. Se il paragrafo 4.5 dell'RCP non include già un testo identico a quello della frase precedente, il nuovo testo proposto può essere aggiunto direttamente dopo qualsiasi testo esistente in cui si afferma che l'interazione con altri farmaci ad azione centrale potrebbe potenziare gli effetti sul SNC (ad esempio, subito dopo "In caso di uso concomitante di <prodotto> e di altri farmaci ad azione centrale, compreso l'alcol, si deve tenere conto di un potenziamento degli effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.8).").*

**L'uso concomitante di <prodotto> con ~~altri farmaci ad azione depressiva sul SNC [...]~~ e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte.**

#### **Foglio illustrativo**

- Paragrafo 2.

*Da aggiungere a un elenco puntato esistente nel paragrafo "Altri medicinali e <nome del prodotto>" (ad esempio con il sottotitolo "Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale" [o simili] o "Il rischio di effetti indesiderati aumenta se sta assumendo" [o simili]).*

Altri medicinali e [nome del prodotto]

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale

**- Gabapentin o pregabalin per il trattamento dell'epilessia o del dolore dovuto a problemi ai nervi (dolore neuropatico)**

**Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**



**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di febbraio 2024
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 aprile 2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 giugno 2024