

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 paracetamolo/tramadolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili provenienti da segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione e dalla letteratura sul rischio di dipendenza/abuso da farmaco, e tenendo conto delle avvertenze esistenti quali informazioni sul prodotto relative ad altri medicinali contenenti oppioidi (in particolare per tramadolo, uno dei componenti di questa associazione), è necessario un aggiornamento delle sezioni 4.2, 4.4 e 4.8 dell'RCP per sottolineare negli stampati il rischio di dipendenza/abuso da farmaco, attraverso l'aggiunta delle conseguenze negative collegate al disturbo da uso di oppioidi e dei fattori di rischio identificati in conformità con le informazioni già implementate per altri oppioidi.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'interazione tra oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin), e tenendo conto delle avvertenze esistenti nelle altre informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti oppioidi, è necessario un aggiornamento del paragrafo 4.5 del RCP per riflettere 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 su paracetamolo/tramadolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti paracetamolo/ tramadolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

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

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

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

- 1) Modifiche per rinforzare le avvertenze sul rischio di dipendenza/abuso da farmaco;

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

Modo di somministrazione

...

Obiettivi del trattamento e sospensione

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto], deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso, nonché un piano per la conclusione del trattamento, in conformità con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, vi deve essere un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerarne l'interruzione e, se necessario, aggiustarne la posologia. Quando un paziente non necessita più della terapia con tramadolo, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi di astinenza. In assenza di un adeguato controllo del dolore, si deve considerare la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.4.

Un'avvertenza deve essere modificata come segue (il testo esistente dell'avvertenza interessata deve essere sostituito dal seguente paragrafo come appropriato):

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

Si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (OUD) in seguito alla somministrazione ripetuta di oppioidi come [nome del prodotto]. L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può portare all'OUD. La somministrazione di dosi elevate e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di [nome del prodotto] può provocare sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei consumatori di tabacco o in pazienti con una storia personale di altri disturbi di salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto] e nel corso del trattamento, si devono concordare con il paziente gli obiettivi del trattamento e un piano di interruzione dello stesso (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento, si deve anche informare il paziente sui rischi e sui sintomi dell'OUD. Se si verificano questi sintomi, i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico.

Si dovranno monitorare i pazienti per individuare eventuali segnali di un comportamento di ricerca di sostanza da abuso (ad es. richieste di nuove somministrazioni troppo ravvicinate), in particolare nei pazienti a rischio aumentato. Ciò include un riesame per individuare un uso concomitante di oppioidi e farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, si deve prendere in considerazione la consultazione con uno specialista delle dipendenze.

- Paragrafo 4.8

Il seguente paragrafo deve essere aggiunto sotto la tabella o la descrizione che riassume gli effetti indesiderati come segue:

Dipendenza da farmaco

L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può portare alla dipendenza da farmaco, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza dal farmaco può variare in base ai fattori di rischio individuali del paziente, alla dose e alla durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Il testo esistente relativo all'avvertenza interessata deve essere sostituito dal seguente testo evidenziato in grassetto e sottolineato come appropriato

Avvertenze e precauzioni

Tolleranza, dipendenza e tossicodipendenza

Questo medicinale contiene tramadolo, che è una sostanza oppioide. L'uso ripetuto di oppioidi può rendere il medicinale meno efficace (ci si abitua ad esso, un fenomeno noto come tolleranza al farmaco). L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può anche portare a dipendenza, abuso e tossicodipendenza, che possono provocare un sovradosaggio potenzialmente fatale. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con una dose più elevata e una durata d'uso prolungata.

La dipendenza o la tossicodipendenza può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale necessario o della frequenza con cui deve usarlo.

Il rischio di sviluppare dipendenza o tossicodipendenza varia da persona a persona. Può avere un rischio maggiore di diventare dipendente o tossicodipendente da [nome del prodotto] se:

- **lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali («tossicodipendenza »);**
- **è un fumatore;**
- **ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali.**

Se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante l'uso di [nome del prodotto] può essere un segnale di dipendenza o tossicodipendenza:

- **ha la necessità di usare il medicinale per un periodo più lungo di quello indicato dal medico**
- **ha la necessità di usare una dose superiore a quella raccomandata**
- **usa il medicinale per ragioni diverse da quelle prescritte, ad esempio «per restare calmo» o «per favorire il sonno»**
- **ha tentato più volte di interrompere o di controllare l'uso di questo medicinale, senza successo**
- **quando interrompe il trattamento con il medicinale si sente male, e quando riprende a usarlo si sente meglio («effetti da astinenza»).**

Se nota uno qualsiasi di questi sintomi, si rivolga al medico per discutere il miglior percorso terapeutico per lei, compresi i casi in cui è opportuno interrompere il trattamento e come interromperlo in modo sicuro (vedere paragrafo 3, Se interrompe il trattamento con [nome del prodotto].

- Paragrafo 3

Prenda 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 regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei cosa potrebbe aspettarsi dall'uso di [nome del prodotto], quando e per quanto tempo è necessario usarlo, quando contattare il medico e quando deve interrompere il trattamento (vedere anche paragrafo 2)

- Paragrafo 5

Da aggiungere sotto la frase "Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini."

Conservi questo medicinale in un posto sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone. L'assunzione da parte di altre persone a cui non è stato prescritto può provocare danni gravi ed essere fatale.

- 2) Modifiche per aggiungere le interazioni con gabapentinoidi;

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

Un'interazione deve essere aggiunta come descritto di seguito. Se un testo identico è già incluso nella sezione 4.5 del RCP come ad es. "L'uso concomitante di <prodotto> con [...], può provocare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o morte.", il nuovo testo proposto (per esempio "gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)") può essere aggiunto alla frase esistente. Se un testo identico non è già incluso nella sezione 4.5 del RCP, la nuova frase proposta può essere aggiunta direttamente dopo qualsiasi testo esistente sull'interazione con altri farmaci ad azione centrale che potrebbero provocare un potenziamento degli effetti sul sistema nervoso centrale (ad es. direttamente dopo "Nell'uso concomitante di <prodotto> e altri farmaci a azione centrale, inclusi l'alcol, dovrebbe essere presa in considerazione un potenziamento degli effetti sul sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8).").

L'uso concomitante di <prodotto> con altri medicinali con azione depressiva sul sistema nervoso 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 nella sezione "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 trattare l'epilessia o il 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 {marzo 2024}
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	5 maggio 2024
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 luglio 2024