

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini 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*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per il tapentadolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Crisi convulsive/epilessia/convulsioni

In merito al rischio di crisi convulsive, si noti che, su 156 segnalazioni spontanee ricevute complessivamente, in 72 casi è stata riferita la somministrazione concomitante di almeno un farmaco di cui è noto l'effetto di abbassamento della soglia convulsiva, tra cui gli inibitori del re-uptake della serotonina (*Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI*), gli inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (*Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI*) e gli antidepressivi triciclici. Inoltre, in 25 casi i pazienti presentavano un'anamnesi di convulsioni, crisi convulsive o epilessia. Il PRAC ritiene che le informazioni relative al rischio dei pazienti che assumono altri prodotti medicinali in grado di abbassare la soglia convulsiva e dei pazienti affetti da epilessia dovrebbero essere incluse nei paragrafi 4.4 e 4.5 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del tapentadolo, in linea con le informazioni sul medicinale per il tramadolo.

Sindrome serotoninergica

Il PRAC ha riconosciuto che il rischio di sindrome serotoninergica è già menzionato al paragrafo 4.5 del RCP, in cui è dichiarato che vi sono state segnalazioni di sindrome serotoninergica in casi isolati e che esiste una correlazione temporale con l'uso del tapentadolo in associazione ad altri farmaci. Tuttavia, il numero complessivo di casi è elevato (191), e nella maggioranza dei casi è stata segnalata l'assunzione concomitante di un farmaco noto per causare sindrome serotoninergica (148/191). Alla luce dell'elevato numero complessivo di casi, il PRAC ritiene che l'affermazione esistente è fuorviante e che dovrebbe essere modificata.

Il PRAC è inoltre del parere che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe sostituire i sintomi della sindrome serotoninergica attualmente inclusi nelle informazioni sul medicinale con un'affermazione relativa ai criteri di Hunter, analogamente al RCP del tramadolo. I criteri di Hunter sono accettati a livello internazionale per la valutazione dei possibili casi di sindrome serotoninergica, mentre i sintomi attualmente menzionati nel RCP sono meno specifici. Inoltre, dovrebbero essere aggiunti al paragrafo 4.5 del RCP altri farmaci serotoninergici diversi dagli SSRI che sono stati osservati come farmaci concomitanti nelle segnalazioni spontanee, tra cui SNRI e antidepressivi triciclici.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul tapentadolo, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti tapentadolo sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti tapentadolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati membri e i richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni 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~~)

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 4.4

Convulsioni

Nei pazienti soggetti a convulsioni <MARCHIO> non è stato sottoposto a una valutazione sistematica, e tali soggetti sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, come nel caso di altri analgesici dotati di attività agonista sui recettore mu-oppioidi, <MARCHIO> non è raccomandato nei pazienti con anamnesi di convulsioni o a rischio di convulsioni. **Inoltre, <MARCHIO> può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti in terapia con farmaci che abbassano la soglia convulsivogena (vedere paragrafo 4.5).**

- Paragrafo 4.5

<MARCHIO> può indurre convulsioni ed aumentare il potenziale convulsivogeno degli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), degli inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci che abbassano la soglia convulsivogena.

~~In casi isolati si~~ Sono stati **riportati segnalazioni** ~~casi~~ di sindrome serotoninergica in connessione temporale all'utilizzo di <MARCHIO> in combinazione con farmaci serotoninergici come gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), **inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs) e antidepressivi triciclici.** Segni di sindrome serotoninergica possono essere, per esempio, confusione, agitazione, febbre, sudorazione, atassia, iperriflessia, mioclono e diarrea. **La sindrome serotoninergica è probabile quando si osserva una delle condizioni seguenti:**

• mioclono spontaneo

• clono inducibile o oculare con agitazione o diaforesi

• tremori e iperriflessia

• ipertonìa e temperatura corporea >38°C e clono inducibile

La sospensione del farmaco serotoninergico porta, in genere, ad un rapido miglioramento della sintomatologia. Il trattamento dipende dalla natura e dalla gravità dei sintomi.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Sezione 2

Avvertenze e precauzioni

<Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere <MARCHIO>

- **se è soggetto ad epilessia o attacchi o se sta assumendo altri medicinali noti per aumentare il rischio di convulsioni perché il rischio di un attacco potrebbe aumentare.**

Altri medicinali e X

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

Il rischio di effetti indesiderati aumenta se sta assumendo medicinali che possono causare convulsioni (attacchi), come certi antidepressivi o antispastici. Il rischio di avere un attacco può aumentare se assume <MARCHIO> contemporaneamente a questi medicinali. Il medico le dirà se può prendere <MARCHIO>.

Se sta assumendo un tipo di medicinale che influenza i livelli di serotonina (come certi farmaci per il trattamento della depressione), ne parli al medico prima di prendere <MARCHIO>, perché ci sono stati casi di “sindrome serotoninergica”. La sindrome serotoninergica è rara ma si tratta di una condizione pericolosa per la vita. I sintomi includono ~~confusione, irrequietezza, febbre, sudorazione, movimenti incoordinati degli arti o degli occhi, tremore mioclonico e diarrea~~ **contrazioni ritmiche incontrollabili dei muscoli inclusi i muscoli che controllano i movimenti degli occhi, agitazione, sudorazione eccessiva, tremori, riflessi esagerati, aumento della tensione dei muscoli e temperatura del corpo sopra i 38°**. Il medico potrà informarla di ciò.

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 luglio 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	8 settembre 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	7 novembre 2018