

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 ketamina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

A seguito della valutazione durante il periodo di segnalazione, è stato stabilito che gli eventi segnalati correlati al tratto urinario superiore rappresentano un rischio identificato importante della ketamina, rientrando nel rischio identificato importante degli eventi avversi correlati al tratto urinario. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha concluso che gli eventi avversi correlati al tratto urinario, compresa la cistite, costituiscono un effetto noto associato all'abuso di ketamina e che, in uno stadio avanzato, possono sviluppare idronefrosi, danno all'uretere e compromissione renale.

Tenendo conto della revisione cumulativa eseguita in risposta alla precedente valutazione del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza, nonché dei dati relativi a questo periodo di segnalazione, della decisione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di aggiornare i dati del documento tecnico vigente (*Core Data Sheet*) e dei commenti riguardanti il rapporto di valutazione preliminare, sia del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che degli Stati Membri, il PRAC ritiene che non sia possibile escludere un'associazione tra la ketamina e le patologie renali e urinarie e che la maggior parte degli eventi del tratto urinario sia correlata all'abuso di ketamina. Pertanto, il PRAC raccomanda di aggiornare il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, aggiungendo "lesione traumatica renale acuta, idronefrosi e patologia dell'uretere".

Il foglio illustrativo e il paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto non devono essere aggiornati. Il PRAC ritiene che non sia necessario includere nel foglio illustrativo per il paziente informazioni su tali reazioni indesiderate relative a situazioni di abuso.

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 dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla ketamina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i ketamina 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 di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti ketamina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i 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

Un'avvertenza deve essere modificata nel modo seguente:

Uso prolungato

In pazienti che hanno utilizzato la ketamina per lunghi periodi, soprattutto in contesti di abuso, sono stati segnalati casi di cistiti, comprese cistiti emorragiche, lesione traumatica renale acuta, idronefrosi e patologie dell'uretere. ~~Queste~~ **Queste** reazioni avverse si sviluppano in pazienti che ricevono ketamina per trattamenti a lungo termine, dopo un periodo di tempo variabile tra 1 mese e alcuni anni.

In caso di uso prolungato (> 3 giorni), nei pazienti è stata inoltre osservata epatotossicità.

Abuso di farmaco e dipendenza

La ketamina è usata quale sostanza di abuso. I rapporti segnalano come la ketamina produce una varietà di sintomi che includono (ma che non si limitano a) flashback, allucinazioni, disforia, ansia, insonnia o disorientamento. Sono stati osservati anche effetti indesiderati: vedere "Uso prolungato".

~~Inoltre, sono stati riportati casi di cistite, tra cui cistite emorragica e casi di epatotossicità. Possono svilupparsi dipendenza e tolleranza alla ketamina, in particolare in soggetti con una storia di abuso di farmaci e dipendenza. Per questo motivo, la ketamina deve essere prescritta e somministrata con cautela.~~

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 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	8 settembre 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	7 novembre 2019