

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
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 Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per piritamide, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

1) Disturbo da uso di oppioidi (*Opioid Use Disorder, OUD*)

Alla luce dei dati disponibili sul rischio di abuso e dipendenza da farmaci (disturbo da uso di oppioidi) derivanti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, e tenendo conto delle avvertenze esistenti nelle informazioni del prodotto per altri medicinali contenenti oppioidi, il PRAC ritiene giustificato un aggiornamento dell'RCP per ribadire ulteriormente nell'etichettatura il rischio di dipendenza da farmaci/abuso di farmaci e fornire ulteriori informazioni sul **disturbo da uso di oppioidi (OUD)** a prescrittori e pazienti. Il PRAC ritiene che le informazioni del prodotto per i medicinali contenenti piritamide debbano essere modificate di conseguenza.

2) Interazioni con gabapentinoidi

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sull'interazione tra oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin), e tenendo conto delle avvertenze esistenti nelle informazioni del prodotto per altri medicinali contenenti oppioidi, il PRAC ritiene che una relazione causale sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto debbano essere modificate di conseguenza.

3) Informazioni sull'allattamento

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sulla rilevazione di piritamide nel colostro, il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto debbano essere modificate di conseguenza per includere le ultime conclusioni.

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

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su piritamide, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti piritamide sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

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

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale autorizzato a livello nazionale

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

1) **Disturbo da uso di oppioidi (*Opioid Use Disorder*, OUD)**

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

Modo di somministrazione

...

Obiettivi e interruzione del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto], deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che includa la durata del trattamento e gli obiettivi del trattamento, nonché un piano per la fine del trattamento, in conformità con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, devono avvenire contatti frequenti tra il medico e il paziente per valutare la necessità di proseguire il trattamento, prendere in considerazione la sua interruzione e adeguare la posologia, se necessario. Quando un paziente non necessita più della terapia con [nome del prodotto], può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi da astinenza. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere presa in considerazione la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia preesistente (vedere paragrafo 4.4).

Durata del trattamento

[Nome del prodotto] non deve essere usato più a lungo del necessario.

- Paragrafo 4.4

L'avvertenza esistente deve essere modificata come segue (il testo esistente sull'avvertenza in questione deve essere sostituito dal testo seguente, a seconda dei casi):

Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

In seguito a somministrazione ripetuta di oppioidi come [nome del prodotto] possono svilupparsi tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica.

L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può portare a disturbo da uso di oppioidi (OUD). Una dose superiore e una durata maggiore del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di [nome del prodotto] può causare un sovradosaggio e/o il decesso. Il rischio di sviluppare OUD è maggiore nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei fumatori o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi della salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto] e durante tale trattamento devono essere concordati con il paziente gli obiettivi del trattamento e un piano di interruzione (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento, il paziente deve anche essere informato dei rischi e dei segni di OUD. In caso di comparsa di questi segni, ai pazienti deve essere consigliato di rivolgersi al medico.

I pazienti dovranno essere monitorati per segni di ricerca compulsiva del farmaco (ad es., richieste troppo anticipate di rinnovo della fornitura). Ciò include il riesame di oppioidi e farmaci psicoattivi concomitanti (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione un consulto con uno specialista in dipendenze.

- Paragrafo 4.8

Se fra le reazioni avverse al farmaco nel paragrafo 4.8 è già inclusa la "tolleranza" con un'altra frequenza, la frequenza esistente deve essere mantenuta.

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nella classificazione per sistemi e organi "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" con una frequenza "Non nota":

Tolleranza

Le seguenti informazioni devono essere aggiunte al sottoparagrafo c. Descrizione di reazioni

avverse selezionate:

Tolleranza

In caso di uso ripetuto può svilupparsi tolleranza.

Dipendenza da farmaci

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 a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, del dosaggio e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

Il testo esistente sull'avvertenza in questione deve essere sostituito dal seguente testo, evidenziato in grassetto e sottolineato, a seconda dei casi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere [nome del prodotto]

Avvertenze e precauzioni

Tolleranza e dipendenza fisica o psicologica

<u>Questo medicinale contiene piritramide, un medicinale oppioide, e può causare dipendenza fisica o psicologica.</u>

L'uso ripetuto di oppioidi può far sì che il farmaco diventi meno efficace (ci si abitua a esso, fenomeno noto come tolleranza). L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può anche causare dipendenza fisica o psicologica e abuso, che possono portare a un sovradosaggio potenzialmente letale. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con una dose più alta e una più lunga durata di impiego.

La dipendenza fisica o psicologica può far sì che lei perda il controllo della quantità di medicinale che deve prendere o della frequenza con cui deve prenderlo.

Il rischio di diventare dipendente varia da persona a persona. Lei potrebbe presentare un rischio maggiore di diventare dipendente da [nome del prodotto] se:

- Lei o qualcuno della sua famiglia ha mai abusato o ha sviluppato dipendenza da alcol, medicinali con obbligo di prescrizione o droghe illegali ("tossicodipendenza").

- Lei è un fumatore.

- Lei ha avuto problemi di umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) oppure è stato in cura da uno psichiatra per altre malattie mentali.

Se nota uno qualsiasi dei seguenti segni mentre prende [nome del prodotto], ciò potrebbe significare che ha sviluppato dipendenza fisica o psicologica:

- Ha bisogno di prendere il medicinale per un periodo superiore a quello indicato dal medico

- Ha bisogno di prendere una dose superiore a quella raccomandata

- Potrebbe avvertire il bisogno di continuare a prendere il medicinale, anche quando non aiuta ad alleviare il dolore.

- Sta usando il medicinale per motivi diversi da quelli per cui era stato prescritto, ad esempio "per restare calmo" o "per aiutarla a dormire"

- Ha tentato ripetutamente di smettere o di controllare l'uso del farmaco, ma senza riuscirci

- Quando smette di prendere il medicinale non si sente bene e si sente meglio quando riprende il medicinale ("effetti di astinenza")

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per parlare del percorso di trattamento migliore per lei, compreso quando è opportuno interromperlo e come farlo in sicurezza (vedere paragrafo 3, Se interrompe il trattamento con [nome del prodotto]).

3. Come prendere [nome del prodotto]

<<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 regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei di cosa potrebbe aspettarsi dall'uso di [nome del prodotto], di quando e per quanto tempo deve assumerlo, quando rivolgersi al medico e quando deve interromperlo (vedere anche Se interrompe il trattamento con [nome del prodotto] in questo paragrafo).

2) Interazioni con gabapentinoidi

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

I sedativi del sistema nervoso centrale (SNC), come barbiturici, benzodiazepine, neurolettici, derivati della fenotiazina, anestetici generali e altri ipnotici non selettivi, e le sostanze sedative del SNC non selettive (ad es. l'alcol) possono potenziare l'attività depressiva respiratoria degli oppioidi (e anche quella di Dipidolor) attraverso vari meccanismi. Se i pazienti hanno ricevuto sedativi del SNC, la dose di Dipidolor dovrà essere ridotta. Il loro uso concomitante con Dipidolor in pazienti in respiro spontaneo può aumentare il rischio di depressione respiratoria, sedazione profonda, coma e decesso. **L'uso concomitante di oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio di oppioidi, depressione respiratoria e decesso.** Dopo la somministrazione di Dipidolor, la dose di altri sedativi del SNC deve essere ridotta alla dose minima efficace. Ciò è particolarmente importante dopo un intervento chirurgico, in quanto l'analgesia profonda è associata a una marcata depressione respiratoria, che può persistere o ripresentarsi durante il periodo post-operatorio. La somministrazione di un sedativo del SNC, come una benzodiazepina, durante questo periodo può aumentare in modo sproporzionato il rischio di depressione respiratoria.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

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

L'uso concomitante di oppioidi e farmaci utilizzati per trattare l'epilessia, il dolore neuropatico o l'ansia (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio di oppioidi, depressione respiratoria e può essere potenzialmente letale.

3) Informazioni sull'allattamento

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

Si propone di aggiungere il seguente testo (in grassetto) al sottoparagrafo sull'allattamento al seno nel paragrafo 4.6.

Piritramide è stato identificato nel colostro di donne che ricevono un trattamento con piritramide, anche se a un basso livello. Non è noto se piritramide sia escreto nel latte materno. Tuttavia, poiché è noto che altri oppioidi passano nel latte materno, il rischio per il neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere Dipidolor, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere da parte del CMDh:	riunione del CMDh di dicembre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	25 gennaio 2026
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26 marzo 2026