

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 (PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per tapentadolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In totale, sono stati identificati 122 casi che riportavano il termine preferito da MedDRA “delirio”. Sulla base dei criteri UMC dell'OMS, 29 di questi sono stati valutati come possibilmente correlati al tapentadolo. 35 come correlazione improbabile e 58 considerati non valutabili/non classificabili. Dei 29 casi considerati possibilmente correlati al tapentadolo, 23 si sono verificati in pazienti anziani e 28 avevano una diagnosi di cancro. Tutti i pazienti erano anziani o avevano il cancro o entrambe le caratteristiche. In 18 dei 29 casi è stata osservata una cessazione del sintomo o un recupero positivo dopo la riduzione della dose. Negli studi clinici di fase II e III sul tapentadolo il delirio è stato riportato in 2 su 2694 soggetti che assumevano la compressa IR.

Come indicato nella pubblicazione di Abeyaratne et al (2018), l'Australian Health Authority ha ricevuto un totale di 104 segnalazioni per tapentadolo e sette di esse riportavano il delirio. Inoltre, uno studio pubblicato da Sugiyama et al (2018) ha studiato 38 pazienti giapponesi con carcinoma avanzato in trattamento con oppioidi. Diciotto di questi pazienti sono passati al tapentadolo e uno di loro ha avuto il delirio.

Una presentazione poster del 2017 di Takimoto et al. riportava cinque casi di delirio osservati in 23 pazienti con dolore da cancro trattati in un ospedale giapponese; in alcuni di questi casi è stato richiesto un cambiamento di trattamento. Nel complesso, un aumento del rischio di delirio è stato spesso descritto in letteratura per gli oppioidi come gruppo principalmente, ma non esclusivamente, in pazienti oncologici. Le informazioni a disposizione in letteratura pubblicata includono studi prospettici e retrospettivi e anche recensioni. Non sono stati identificati nuovi o importanti rischi (identificati e potenziali) o (nuovi) aspetti rilevanti, ed informazioni mancanti per tapentadolo.

Nessuna (nuova) informazione aggiuntiva pertinente sull'efficienza o l'efficacia del tapentadolo nelle indicazioni autorizzate si è resa disponibile durante il periodo di riferimento coperto dal presente PSURSA. Il beneficio nelle indicazioni approvate può essere considerato invariato.

In conclusione, sulla base della revisione dei dati sulla sicurezza e l'efficacia, il PRAC ha convenuto che:

- Il rapporto rischio-beneficio dei medicinali contenenti il principio attivo tapentadolo rimane favorevole;
- La frequenza di presentazione dello PSUR deve essere rivista da 1 a 3 anni.

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 di questa valutazione unica degli 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 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 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

Sezione 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto i SOC (System Organ Class)

Disturbi psichiatrici con una frequenza sconosciuta:

Delirio*

*** Sono stati osservati casi post-marketing di delirio in pazienti con ulteriori fattori di rischio come il cancro e l'età avanzata.**

Foglio illustrativo

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta sotto i SOC Disturbi psichiatrici con una frequenza sconosciuta:

Delirio

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