

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*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per tapentadolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sul rischio di disturbo da uso di oppioidi (Opioid Use Disorder, OUD; compresi la dipendenza da sostanze d'abuso/l'abuso di farmaco o sostanza d'abuso) e di sovradosaggio provenienti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura e in considerazione di un plausibile meccanismo d'azione/effetto di classe degli oppioidi, nonché tenendo conto dei consigli esistenti nelle informazioni sul medicinale di altri prodotti contenenti oppioidi, il PRAC ha concluso che le informazioni sui medicinali contenenti tapentadolo devono essere modificate di conseguenza, includendo un'avvertenza con riquadro nero.

Alla luce dei dati disponibili sull'esposizione accidentale provenienti da segnalazioni spontanee e tenendo conto dell'avvertenza esistente nelle informazioni sul medicinale di altri prodotti contenenti oppioidi, il PRAC ha concluso che il foglio illustrativo dei prodotti contenenti tapentadolo deve essere modificato per sottolineare la necessità di conservare il prodotto in un luogo sicuro e protetto.

Alla luce dei dati disponibili sull'interazione tra oppioidi e anticolinergici provenienti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura e in considerazione di un plausibile meccanismo d'azione, nonché tenendo conto dell'avvertenza esistente nelle informazioni sul medicinale di altri prodotti contenenti oppioidi, il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti tapentadolo devono essere modificate per riflettere l'interazione con gli anticolinergici.

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 tapentadolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti tapentadolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

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

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato/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 4.2

Modo di somministrazione

[...]

Obiettivi del trattamento e interruzione

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto] è necessario concordare con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi del trattamento, e un piano per l'interruzione del trattamento, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, è necessario che ci sia un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. Quando un paziente non ha più necessità della terapia con [nome del prodotto], può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi da astinenza. In assenza di un controllo adeguato del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia preesistente (vedere paragrafo 4.4).

[...]

Durata del trattamento

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

[...]

Sospensione della terapia

~~In seguito a improvvisa interruzione del trattamento con tapentadolo, possono verificarsi sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.8). Quando un paziente non ha più necessità della terapia con tapentadolo, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi da astinenza.~~

- Paragrafo 4.4

[...]

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

Con la somministrazione ripetuta di oppioidi, quali [nome del prodotto], possono svilupparsi tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (OUD). **Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD.** L'abuso o l'uso improprio intenzionale di oppioidi può provocare sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), negli attuali utilizzatori di tabacco o nei pazienti con anamnesi 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 durante il trattamento, è necessario concordare con il paziente gli obiettivi del trattamento e un piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve inoltre

essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico.

Sarà necessario monitorare i pazienti per rilevare eventuali segni di comportamento di ricerca di sostanze d'abuso (ad es. richieste troppo precoci di nuove prescrizioni). Ciò comprende la revisione degli oppioidi e dei farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine) assunti in concomitanza. Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere considerato il consulto con uno specialista in dipendenze.

- Paragrafo 4.5

È necessario aggiungere un'interazione come segue:

La somministrazione concomitante di [nome del prodotto] con anticolinergici o medicinali con attività anticolinergica (ad esempio antidepressivi triciclici, antistaminici, antipsicotici, miorilassanti, medicinali anti-Parkinson) può provocare un aumento degli eventi avversi anticolinergici.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla SOC Disturbi psichiatrici con una frequenza "non comune", solo per le formulazioni a rilascio immediato:

Dipendenza da sostanze d'abuso

Sotto la tabella delle reazioni avverse deve essere aggiunto il seguente paragrafo:

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.9

I segni di sovradosaggio devono essere modificati come segue:

Per quanto concerne il sovradosaggio di tapentadolo, le esperienze sull'uomo sono ~~molte~~ limitate. [...] In linea di principio, da un punto di vista clinico questi sintomi comprendono, in particolare: miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disordini dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio **che può essere fatale.**

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2, Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> [nome del prodotto]

[...]

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere [nome del prodotto] se:

[...]

- ~~o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali ("tossicodipendenza").~~
- ~~lei è un fumatore.~~

- lei 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.

[...]

Tolleranza, dipendenza e tossicodipendenza

Questo medicinale contiene tapentadolo, che è un oppioide. Può causare dipendenza e/o tossicodipendenza.

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

Chieda consiglio al medico se teme di poter sviluppare una dipendenza da [nome del prodotto]. L'uso (anche a dosi terapeutiche) può portare a dipendenza fisica, con conseguenti effetti da sospensione e una recidiva dei problemi se il trattamento con questo medicinale viene interrotto improvvisamente. [Nome del prodotto] può provocare dipendenza fisica e psicologica. Se tende ad abusare di farmaci o è dipendente da essi, deve assumere queste compresse solo per brevi periodi e sotto stretto controllo medico.

La dipendenza o la tossicodipendenza può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale a lei necessaria 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;**
- **lei 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.**

La comparsa di uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'uso di [nome del prodotto], può essere un segno 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.**
- **Potrebbe pensare di aver bisogno di continuare ad usare il medicinale, anche se non la aiuta ad alleviare il dolore.**
- **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 segni, 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]).

[...]

Altri medicinali e [nome del prodotto]

[...]

L'uso di [nome del prodotto] con i medicinali sotto elencati che hanno effetti anticolinergici può aumentare il rischio di effetti indesiderati:

- **medicinali per il trattamento della depressione;**
 - **medicinali usati per il trattamento delle allergie, del mal di viaggio o della nausea (antistaminici o antiemetici);**
 - **medicinali per il trattamento di disturbi psichiatrici (antipsicotici o neurolettici);**
 - **rilassanti muscolari (miorilassanti);**
 - **medicinali per il trattamento del morbo di Parkinson.**
- Paragrafo 3, Come <prendere> <usare> [nome del prodotto]

<Prenda> <Usi> sempre questo medicinale seguendo 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 "Se interrompe il trattamento con [nome del prodotto]" di seguito).

<Se <prende> <usa> più [nome del prodotto] di quanto deve>

Dopo l'assunzione di dosi molto elevate, si possono verificare i seguenti effetti:

~~possono verificarsi~~ pupille puntiformi, vomito, diminuzione della pressione arteriosa, battito cardiaco accelerato, collasso, disturbi dello stato di coscienza o coma (profonda incoscienza), crisi epilettiche, respiro pericolosamente lento o superficiale o arresto respiratorio **che** può **portare alla morte**.

Se ciò accade, occorre chiamare immediatamente un medico!

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta con una frequenza "non comune", solo per le formulazioni a rilascio immediato:

Dipendenza da sostanze d'abuso

- Paragrafo 5 Come conservare [nome del prodotto]

Devono essere aggiunte le seguenti informazioni. Se esiste già un testo sulle raccomandazioni per la conservazione (ad esempio, sulla temperatura o sullo spazio chiuso), aggiungere il nuovo testo direttamente sopra o direttamente sotto le informazioni esistenti, a seconda dei casi.

Conservi questo medicinale in un luogo 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.

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 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 settembre 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 novembre 2025