

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della /e autorizzazione /i
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 tiagabina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili su

- disturbi della memoria in un contesto di sovradosaggio derivanti da segnalazioni spontanee, inclusi 2 casi di stretta relazione temporale e una risposta positiva (scomparsa dei sintomi) alla sospensione della somministrazione,
- disturbi della memoria verificatisi alle dosi raccomandate derivanti da segnalazioni spontanee, inclusi casi di stretta relazione temporale e una risposta positiva (scomparsa dei sintomi) alla sospensione della somministrazione,

il PRAC ritiene almeno ragionevole che vi sia una relazione di casualità tra tiagabina e amnesia. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti tiagabina debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati dettagliati disponibili sulla discinesia in un contesto di sovradosaggio derivanti da uno studio clinico e da segnalazioni spontanee, inclusi casi di stretta relazione temporale, il PRAC ritiene almeno ragionevole che vi sia una relazione di casualità tra tiagabina e discinesia in un contesto di sovradosaggio. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti tiagabina debbano essere modificate di conseguenza.

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 su tiagabina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i tiagabina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti tiagabina 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 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie del sistema nervoso con frequenza "non nota":

amnesia

Dati post marketing:

Da analisi (reports) successive alla commercializzazione è emerso che l'uso di {X} è stato associato all'insorgenza di nuovi tipi di crisi convulsive e a stato epilettico in pazienti non epilettici trattati con tiagabina per un'indicazione non approvata (vedere paragrafo 4.4).

Durante l'esperienza dopo la commercializzazione (post-marketing), sono stati riportati casi di visione offuscata, vomito, atassia, andatura anomala, disturbo della parola, ostilità, insonnia, dermatite bollosa, eruzione cutanea vescicolo-bollosa, e contrazione muscolare **e amnesia. Nei casi segnalati, l'amnesia si è verificata entro pochi giorni dall'inizio dell'assunzione o dall'aumento della dose di tiagabina ed era reversibile con l'interruzione della somministrazione di tiagabina o con la riduzione della dose.**

- Paragrafo 4.9

I sintomi di sovradosaggio devono essere modificati come indicato di seguito:

I sintomi che più frequentemente accompagnano il sovradosaggio di {X}, come monoterapia o in contemporanea somministrazione con altri medicinali, comprendono le crisi convulsive, tra cui lo stato epilettico, in pazienti con e senza anamnesi di disturbi convulsivi di base, mutismo ed apparente assenza del paziente, **amnesia**, coma, stupore con complesso punta-onda, encefalopatia, sonnolenza, **discinesia**, mioclono, tremori, atassia o incoordinazione, capogiro, disturbo della parola, ostilità, agitazione, vomito e nel contesto delle crisi convulsive è stata riscontrata depressione respiratoria.

Dalle esperienze raccolte dopo la commercializzazione (post-marketing), non sono stati riportati casi letali di sovradosaggio riguardanti l'uso di {X} in monoterapia (dosi fino a 720 mg) sebbene per un certo numero di pazienti siano stati necessari intubazione e supporto ventilatorio nell'ambito della gestione del loro stato epilettico.

In caso di sovradosaggio si raccomanda il trattamento sintomatico standard. Il ricovero ospedaliero può essere raccomandato in caso di sovradosaggio grave.

Foglio illustrativo

- 3. Come prendere {X}

[...] Se prende più {X} di quanto deve

I più comuni sintomi di sovradosaggio con {X} sono crisi convulsive, mutismo e apparente assenza, **perdita della memoria**, coma, difficoltà di coordinamento dei movimenti, sonnolenza, vertigini, stato confusionale, difficoltà di parola, agitazione, tremori, **movimenti involontari anormali (discinesia)**, contrazione involontaria dei muscoli, vomito e atteggiamento ostile.

Se ha preso troppe compresse o se un bambino ne ha presa qualcuna, contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale. [...]

- 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati sono in genere da lievi a moderati. La maggior parte si verifica durante i primi mesi di trattamento e sono spesso transitori. Essi possono includere:

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza esatta non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Perdita temporanea della memoria

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 febbraio 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	10 aprile 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	9 giugno 2022