

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tapentadol er de videnskabelige konklusioner følgende:

På baggrund af de tilgængelige data om risikoen for opioidmisbrug (OUD; inklusive lægemiddelfhængighed/lægemiddelmisbrug) og overdosis fra spontane rapporter, litteraturen og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme/klasseeffekt af opioider og under hensyntagen af den eksisterende anbefaling i produktinformationen for andre opioidholdige lægemidler, konkluderede PRAC, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder tapentadol, bør ændres i overensstemmelse hermed, herunder med tilføjelse af en sort boks-advarsel i produktinformationen.

På baggrund af de tilgængelige data om utilsigtet eksponering fra spontane rapporter og under hensyntagen til den eksisterende advarsel i produktinformationen for andre opioidholdige lægemidler, konkluderede PRAC, at indlægssedlen for lægemidler, der indeholder tapentadol, bør ændres for at fremhæve behovet for at opbevare produktet på et sikkert sted.

På baggrund af de tilgængelige data om interaktionen mellem opioider og antikolinerge lægemidler fra spontane indberetninger, litteraturen samt en plausibel virkningsmekanisme, og under hensyntagen til den eksisterende advarsel i produktinformationen for andre opioidholdige lægemidler, konkluderede PRAC, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder tapentadol, bør ændres for at afspejle interaktionen med antikolinerge lægemidler.

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling er CMDh enige med PRAC's overordnede konklusioner og grundlag for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tapentadol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/de lægemidlerne, der indeholdende tapentadol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDH anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne bør ændres.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst **med understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- pkt. 4.2

Dosering og administration

[...]

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med [produktnavn] påbegyndes, skal der med patienten aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for afslutning af behandlingen, i henhold til retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling samt for at overveje seponering og justering af doseringer, hvis det er nødvendigt. Når en patient ikke længere har brug for behandling med [produktnavn] kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. Hvis der ikke er tilstrækkelig smertekontrol, bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

[...]

Behandlingens varighed

[Produktnavn] bør ikke anvendes længere end nødvendigt.

[...]

Seponering af behandlingen

Der kan opstå seponeringssymptomer efter brat afbrydelse af behandling med tapentadol (se pkt. 4.8). Når patienten ikke længere har behov for behandling med tapentadol, kan det være tilrådeligt med en gradvis nedtrapning af dosis for at forebygge seponeringssymptomer.

- pkt. 4.4

[...]

Tolerance og *Opioid Use Disorder* (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykologisk afhængighed og *Opioid Use Disorder* (OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider **såsom f.eks. [produktnavn]. En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD.** Misbrug eller bevidst forkert brug af opioider kan resultere i overdosering og/eller dødsfald.

Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med andre psykiske sygdomme i anamnesen (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandlingen med [produktnavn] påbegyndes, og under behandlingen, skal behandlingsmål og en plan for seponering være aftalt med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter bør monitoreres for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. beder om ny recept for tidligt). Dette omfatter en gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive stoffer (som

benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD bør en konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

- pkt. 4.5

Der bør tilføjes en interaktion som følger.

Samtidig brug af [produkt navn] med antikolinergika eller lægemidler med antikolinerg aktivitet (f.eks. tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelafslappende midler, anti-Parkinson lægemidler) kan resultere i øgede antikolinerge bivirkninger.

- pkt. 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen Psykiske forstyrrelser med hyppigheden 'ikke almindelig', kun for formuleringer med øjeblikkelig frigivelse:

Lægemiddelafhængighed

Følgende afsnit skal tilføjes under tabellen, der opsummerer bivirkningerne:

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af [produkt navn] kan føre til lægemiddelafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængigt af patientens individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

- pkt. 4.9

Ved tegn på overdosis bør behandlingen justeres som følger:

Der er begrænset erfaring hos mennesker med overdosering af tapentadol. [...] I princippet omfatter disse symptomer, ved klinisk brug især miosis, opkastning, kardiovaskulært kollaps, bevidsthedsforstyrrelser til koma, kramper og respirationsdepression til respirationsstop, **der kan være fatalt.**

Indlægsseddel

- Afsnit 2, Det skal du vide, før du begynder at tage [produkt navn]

[...]

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager [produkt navn], hvis du:

[...]

- ~~— eller nogen i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtig medicin eller ulovlige stoffer ("afhængighed").~~
- ~~— er ryger.~~
- ~~— nogensinde har haft problemer med dit humør (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.~~

[...]

Tolerance og afhængighed

Dette lægemiddel indeholder tapentadol, som er et opioidlægemiddel. Det kan forårsage afhængighed.

Dette lægemiddel indeholder tapentadol, som er et opioidlægemiddel. Gentagen brug af opioider smertestillende midler **kan** medføre, at lægemidlet bliver mindre effektivt (din krop vænner sig til det, **kendt som tolerance**). **Gentagen brug af [produktnavn] kan** Det kan også føre til afhængighed og misbrug, som kan resultere i livstruende overdosering. **Risikoen for disse bivirkninger kan stige med en højere dosis og længere anvendelsesvarighed.**

Hvis du er bekymret for, om du kan blive afhængig af [produktnavn], er det vigtigt, at du kontakter din læge. Brug (selv ved terapeutiske doser) kan føre til fysisk afhængighed, hvilket kan resultere i, at du lider af abstinenseffekter og en tilbagevenden af dine problemer, hvis du pludselig holder op med at tage dette lægemiddel.

[produktnavn] kan give fysisk og psykisk afhængighed. Hvis du har haft problemer med misbrug af medicin, eller hvis du er afhængig af medicin, må du kun tage disse tabletter i kortere tid og under tæt lægekontrol.

Afhængighed kan give dig en følelse af, at du ikke længere har kontrol over, hvor meget medicin du behøver at tage, eller hvor ofte du behøver at tage den.

Risikoen for at blive afhængig varierer fra person til person. Du kan have en større risiko for at blive afhængig af [produktnavn] hvis:

- **du eller nogen i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtig medicin eller ulovlige stoffer ("afhængighed").**
- **du er ryger.**
- **du nogensinde har haft problemer med dit humør (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.**

Hvis du bemærker nogen af følgende tegn, mens du tager [produktnavn], kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig:

- **du har taget lægemidlet længere end anbefalet af din læge.**
- **du har behov for at tage mere end den anbefalede dosis.**
- **du føler måske, at du har brug for at fortsætte med at tage lægemidlet, selvom den ikke hjælper med at lindre dine smerter.**
- **du bruger lægemidlet af andre grunde end foreskrevet, f.eks. "for at holde dig rolig" eller "for at hjælpe dig med at sove".**
- **du har gjort gentagne, mislykkede forsøg på at stoppe eller kontrollere brugen af lægemidlet.**
- **når du holder op med at tage lægemidlet, føler du dig utilpas, og du får det bedre, når du begynder at tage lægemidlet igen ("abstinenser").**

Hvis du bemærker nogen af disse tegn, skal du tale med din læge for at tale om det bedste behandlingsforløb for dig, herunder hvornår det er passende at stoppe, og hvordan du stopper sikkert (se afsnit 3, Hvis du holder op med at tage [produktnavn]).

[...]

Brug af andre lægemidler sammen med [produktnavn]

[...]

Hvis du bruger [produktnavn] sammen med nedenstående lægemidler, der har antikolinerge virkninger, kan risikoen for bivirkninger være forøget:

- **lægemiddel til behandling af depression.**

- **lægemiddel, der anvendes til behandling af allergier, køresyge eller kvalme (antihistaminer eller antiemetika).**
 - **lægemiddel til behandling af psykiatiske lidelser (antipsykotika eller neuroleptika);**
 - **muskelfslappende midler.**
 - **lægemiddel til behandling af Parkinsons sygdom.**
- Afsnit 3. Sådan skal du tage [produktnavn],

<Tag> <Brug> altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens <eller apotekspersonalets> anvisning. Er du i tvivl, så spørg <lægen> <eller apotekspersonalet>.

Før du starter behandlingen og regelmæssigt under behandlingen, vil din læge tale med dig om, hvad du kan forvente af at bruge [produktnavn], hvornår og hvor længe du skal bruge det, hvornår du skal kontakte din læge, og hvornår du skal stoppe med at bruge det (se også afsnit. 2).

<Hvis du har <taget> <brugt> <fået> for meget [produktnavn]>

Ved indtagelse af meget høje doser kan følgende forekomme:

små pupiller, opkastning, blodtryksfald, hurtig puls, kollaps, bevidsthedsforstyrrelser eller koma (dyb bevidstløshed), epileptiske anfald, kritisk langsom eller overfladisk vejtrækning eller evt. stop af vejtrækning, **hvilket** kan kan **føre til døden**.

Kontakt straks lægen i tilfælde af dette!

- Afsnit 4 Bivirkninger

Følgende bivirkning bør tilføjes med hyppigheden 'ikke almindelige bivirkninger', kun for formuleringer med øjeblikkelig frigivelse:

Lægemiddelafhængighed

- Afsnit. 5 Opbevaring

Følgende oplysninger skal tilføjes. Hvis der findes eksisterende tekst vedrørende opbevaringsanbefalinger (f.eks. vedrørende temperatur eller aflåst rum), skal den nye tekst tilføjes direkte over eller direkte under de eksisterende oplysninger, alt efter hvad der er relevant.

Opbevar dette lægemiddel på et sikkert og aflåst opbevaringssted, hvor andre personer ikke har adgang til det. Det kan forårsage alvorlig skade og være dødeligt for personer, når det ikke er ordineret til dem.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Juli 2025 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	7. september 2025
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	6. november 2025