

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 som følger:

Anfald/epilepsi/kramper

I betragtning af risikoen for krampeanfald bemærkes det, at af de 156 spontane rapporter, der blev modtaget kumulativt, rapporterede de 72 samtidig administration af mindst ét lægemiddel, der vides at sænke anfaldstærsklen, herunder serotonin genoptagshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI'er) og tricykliske antidepressiva. Desuden havde patienterne i 25 tilfælde haft kramper, anfald eller epilepsi. PRAC vurderer, at oplysningerne om risikoen for patienter, der tager andre lægemidler, der sænker anfaldstærsklen og patienter med epilepsi, bør medtages i afsnit 4.4 og 4.5 i produktresuméet for tapentadol i overensstemmelse med produktresuméet for tramadol.

Serotoninsyndrom

PRAC anerkendte, at risikoen for serotoninsyndrom allerede er nævnt i pkt. 4.5 i produktresuméet som en erklæring om, at der er rapporteret om serotoninsyndrom i enkelte tilfælde, og at det har en tidsmæssig forbindelse med brugen af tapentadol i kombination med andre lægemidler. Imidlertid er det kumulative antal tilfælde højt (191), mens der i fleste tilfælde (148/191) blev rapporteret samtidig behandling med medicinsk behandling, der vides at forårsage serotoninsyndrom. Under hensyntagen til det høje kumulative antal tilfælde finder PRAC, at den eksisterende erklæring er vildledende og bør ændres.

Derudover vurderede PRAC, at indehaveren af markedsføringstilladelsen bør erstatte symptomerne på serotoninsyndrom, som i øjeblikket er medtaget i produktresuméet, med en erklæring om Hunter-kriterierne på samme måde som tramadols produktresumé. Hunter-kriterierne accepteres internationalt til vurdering af mulige tilfælde af serotoninsyndrom, hvorimod symptomerne, der i øjeblikket er nævnt i produktresuméet, er mindre specifikke. Endvidere bør flere serotonerge lægemidler end SSRI'er, der er blevet observeret som samtidige lægemidler i de spontane rapporter, tilføjes til pkt. 4.5 i produktresuméet, herunder SNRI'er og tricykliske antidepressiva.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

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

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende tapentadol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

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

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

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Krampeanfald

<HANDELSNAVN> er ikke evalueret systematisk hos patienter med krampeanfald, og disse patienter var ekskluderet fra kliniske studier. Som andre analgetika med μ -opioidagonistisk virkning bør <HANDELSNAVN> ikke anvendes til patienter med krampeanfald i anamnesen eller lidelser, der indebærer en risiko for krampeanfald. **Tapentadol kan tillige forøge risikoen for krampeanfald hos patienter, som tager andre lægemidler, som sænker krampetærsklen, jf. pkt. 4.5.**

- Pkt. 4.5

<HANDELSNAVN> kan forårsage kramper og øge potentialet for selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI), tricykliske antidepressiva, antipsykotika og andre krampetærskelsænkende lægemidler til at forårsage kramper.

Isolerede ~~tilfælde~~ Tilfælde af serotonin syndrom er rapporteret, tidsmæssigt sammenfaldende med terapeutisk brug af tapentadol kombineret med serotonerg medicin såsom selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI), **serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI) og tricykliske antidepressiva**. Tegn på serotonergt syndrom kan for eksempel være forvirring, agitation, feber, svedudbrud, ataksi, hyperrefleksi, myokloni og diarré. **Serotonin syndrom er sandsynligt, når en af følgende er observeret:**

• **Spontan klonus**

• **Inducerbar eller okulær klonus med agitation eller diaforese**

• **Tremor og hyperrefleksi**

• **Hypertoni og kropstemperatur > 38 °C samt inducerbar okulær klonus**

Seponering af det serotonerge lægemiddel giver normalt en hurtig forbedring. Behandling vil afhænge af art og sværhedsgrad af symptomerne.

Indlægsseddel

Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler

<Kontakt lægen eller apoteket, før du tager < **HANDELSNAVN**>,>

- **hvis du har tilbøjelighed til epilepsi eller krampeanfald, eller hvis du tager andre lægemidler, der kan øge risikoen for krampeanfald, da risikoen for krampeanfald kan være forhøjet.**

Brug af anden medicin sammen med X

<Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.>

Risikoen for bivirkninger bliver større, hvis du tager medicin, der kan medføre kramper (krampeanfald), f.eks. visse typer medicin mod depression eller psykoser. Risikoen for at få et krampeanfald kan blive større, hvis du tager <HANDELSNAVN> samtidig. Din læge vil fortælle dig, om du kan anvende <HANDELSNAVN>.

Du skal fortælle det til lægen, inden du tager <HANDELSNAVN>, hvis du tager lægemidler, der påvirker niveauet af serotonin (f.eks. visse lægemidler til behandling af depression), da der har været tilfælde af ”serotoninsyndrom”. Serotoninsyndrom er en sjælden, men livstruende tilstand. Tegn på serotoninsyndrom omfatter ~~for eksempel være forvirring, rastløshed, feber, svedudbrud, ukoordinerede bevægelser af arme og ben eller øjne, ukontrollerede muskeltrækninger, muskelkrampe og diarré~~ **ufrivillige, rytmiske muskelsammentrækninger, herunder af musklerne, der styrer øjenbevægelser, ophidselse, øget svedtendens, rysten, overdrevne reflekser, øget muskelspænding, kropstemperatur over 38°C.** Rådfør dig med lægen om dette.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde Juli 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	8. September 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	7. November 2018