

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Tapentadol wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Krampfanfälle/Epilepsie/Konvulsionen

In Anbetracht des Risikos von Krampfanfällen wird darauf hingewiesen, dass in 72 von den 156 kumulativ erhaltenen Spontanberichten die gleichzeitige Anwendung von mindestens einem Medikament, das bekanntlich die Anfallsschwelle senkt, berichtet wurde, einschließlich Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) und trizyklischen Antidepressiva. Darüber hinaus hatten die Patienten in 25 Fällen eine Vorgeschichte von Konvulsionen, Krampfanfällen oder Epilepsie. Der PRAC ist der Ansicht, dass die Informationen über das Risiko für Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die die Anfallsschwelle senken, und Patienten mit Epilepsie in die Abschnitte 4.4 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tapentadol gemäß den Produktinformationen von Tramadol aufgenommen werden sollten.

Serotonin-Syndrom

Der PRAC räumt ein, dass das Risiko eines Serotonin-Syndroms bereits in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Form des Hinweises erwähnt wird, dass in Einzelfällen ein Serotonin-Syndrom gemeldet wurde und ein zeitlicher Zusammenhang mit der Anwendung von Tapentadol in Kombination mit anderen Arzneimitteln vorliegt. Die kumulative Anzahl der Fälle ist jedoch hoch (191), während in den meisten Fällen Begleitmedikationen berichtet wurden, von denen bekannt ist, dass sie ein Serotonin-Syndrom verursachen (148/191). Unter Berücksichtigung der hohen kumulativen Anzahl von Fällen ist der PRAC der Ansicht, dass die vorhandene Aussage irreführend ist und geändert werden sollte.

Darüber hinaus vertrat der PRAC die Ansicht, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Symptome des Serotonin-Syndroms, die derzeit in den Produktinformationen enthalten sind, durch eine Erklärung ersetzen sollte, die auf den Hunter-Kriterien basiert, ähnlich zu der in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tramadol enthaltenen. Die Hunter-Kriterien sind zur Bewertung möglicher Fälle des Serotonin-Syndroms international anerkannt, während die Symptome, die derzeit in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erwähnt werden, weniger spezifisch sind. Darüber hinaus sollten Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels neben SSRIs weitere serotonerge Arzneimittel, die in den Spontanberichten als Begleitmedikation beobachtet wurden, darunter SNRIs und trizyklische Antidepressiva, hinzugefügt werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tapentadol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Tapentadol enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses einzelnen PSUR-Bewertungsverfahrens sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Tapentadol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh den betroffenen

Mitgliedsstaaten und Antragstellern bzw. Inhabern einer Genehmigung für das Inverkehrbringen diese CMDh-Position in angemessener Weise zu berücksichtigen.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Krampfanfälle

<MARKE> wurde bei Patienten mit Anfallsleiden nicht systematisch untersucht. Derartige Patienten wurden von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen. <MARKE> wird jedoch – wie andere Analgetika mit μ -Opioid-Rezeptor-agonistischer Wirkung – für Patienten mit einem Anfallsleiden in der Vorgeschichte oder einer Erkrankung, die mit einem erhöhten Anfallsrisiko einhergeht, nicht empfohlen. **Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen, kann Tapentadol das Risiko von Krampfanfällen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).**

- Abschnitt 4.5

<MARKE> kann Krampfanfälle auslösen und das krampfauslösende Potenzial von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und anderen, die Krampfschwelle herabsetzenden Arzneimitteln erhöhen.

~~Es~~~~In Einzelfällen~~ wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung von Tapentadol in Kombination mit serotoninerger Arzneimitteln wie z. B. selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), **Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs) und trizyklischen Antidepressiva** über ein Serotonin-Syndrom berichtet. ~~Symptome eines Serotonin-Syndroms können z. B. Verwirrtheit, Agitiertheit, Fieber, Schwitzen, Ataxie, Hyperreflexie, Myoklonie und Diarrhö sein.~~ **Ein Serotonin-Syndrom ist wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Symptome oder eine der folgenden Symptomgruppen beobachtet werden kann:**

• Spontaner Klonus

• Induzierbarer oder okulärer Klonus mit Agitation oder Diaphoresis

• Tremor und Hyperreflexie

• Muskuläre Hypertonie und Körpertemperatur > 38 °C und induzierbarer oder okulärer Klonus

Das Absetzen der serotoninerger Arzneimittel führt in der Regel zu einer raschen Besserung. Gegenmaßnahmen richten sich nach Art und Schwere der Symptome.

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

<Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie <MARKE> einnehmen:>

- **wenn Sie zu Epilepsie oder zu Krampfanfällen neigen, da das Risiko für das Auftreten eines Krampfanfalls erhöht ist. Das Risiko für das Auftreten eines Krampfanfalls kann ansteigen, wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die ihrerseits das Risiko für das Auftreten eines Krampfanfalls erhöhen.**

Einnahme von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

<Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden>.

Das Risiko von Nebenwirkungen erhöht sich, wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Krampfanfälle auslösen können, wie z. B. bestimmte Arzneimittel gegen Depressionen oder Psychosen. Das Risiko für Krampfanfälle kann ansteigen, wenn Sie gleichzeitig <MARKE> einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob <MARKE> für Sie geeignet ist.

Wenn Sie bestimmte Arzneimittel einnehmen, die den Serotoninspiegel beeinflussen (z. B. bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen) wenden Sie sich an Ihren Arzt bevor Sie <MARKE> einnehmen, da über das Auftreten eines sogenannten Serotonin-Syndroms berichtet wurde. Ein Serotonin-Syndrom stellt einen seltenen, jedoch lebensbedrohlichen Zustand dar. Anzeichen sind ~~eines Serotonin-Syndroms können z. B. Verwirrtheit, Unruhe, Fieber, Schwitzen, unkoordinierte Bewegungen von Gliedmaßen oder Augen, unkontrollierbare Muskelzuckungen, kurze ruckartige Zuckungen einzelner Muskeln oder Durchfall sein~~ **unwillkürliche, rhythmische Muskelzuckungen, einschließlich der Augenmuskeln, Unruhe, starkes Schwitzen, Zittern, gesteigerte Reflexe, erhöhte Muskelspannung und eine Körpertemperatur von über 38°C.** Ihr Arzt kann Sie diesbezüglich beraten.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im July 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	8 September 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)	7 November 2018