

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tapentadol, znanstveni zaključci su sljedeći:

### Napadaji/epilepsija/konvulzija

Što se tiče rizika od napadaja, uočeno je da je od 156 spontanijh izvješća zaprimljenih kumulativno, u 72 prijavljena istodobna primjena barem jednog lijeka za koji je poznato da snižava prag napadaja uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) te tricikličke antidepresive. Štoviše, u 25 slučajeva bolesnik je imao anamnezu konvulzija, napadaja ili epilepsije. PRAC smatra da je informacije u vezi s rizikom za bolesnike koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag napadaja te bolesnike s epilepsijom potrebno uključiti u dijelove 4.4 i 4.5 SmPC-a za tapentadol u skladu s informacijama o lijeku za tramadol.

### Serotoninski sindrom

PRAC je potvrdio da je serotoninski sindrom već spomenut u dijelu 4.5 SmPC-a kao izjava o izvješćima o serotoninskom sindromu u izoliranim slučajevima te da postoji privremena povezanost s uporabom tapentadola u kombinaciji s drugim lijekovima. Međutim, kumulativni broj slučajeva je visok (191) dok je u većine slučajeva prijavljeno da istodobni lijek uzrokuje serotoninski sindrom (148/191). Uzimajući u obzir veliki broj kumulativnih slučajeva, PRAC smatra da postojeća izjava navodi na krivi zaključak i da je treba nadopuniti.

Uz to, PRAC smatra da nositelj odobrenja treba zamijeniti simptome serotoninskog sindroma koji su trenutačno uključeni u informacije o lijeku izjavom u vezi s Hunterovim kriterijem, slično sa SmPC-om za tramadol. Hunterovi kriteriji su međunarodno prihvaćeni za ocjenu mogućih slučajeva serotoninskog sindroma pri čemu su simptomi trenutačno navedeni u SmPC-u manje specifični. Štoviše, više serotoninergičnih lijekova osim SSRI-ova koji su uočeni kao istodobni lijekovi u spontanom izvješću, treba dodati u dio 4.5 SmPC-a uključujući SNRI-ove i tricikličke antidepresive.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za tapentadol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tapentadol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže tapentadol trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je **precrtan**)

## Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

### *Epileptički napadaji*

<Naziv lijeka> nije sistematski ocijenjena u bolesnika s poremećajem obilježenim epileptičkim napadajima, pa su takvi bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, kao i drugi analgetici s aktivnošću agonista  $\mu$ -opioidnih receptora, <Naziv lijeka> se ne preporučuje bolesnicima s anamnezom poremećaja obilježenog epileptičkim napadajima ili bilo kojeg stanja zbog koje bi bolesnik bio izložen riziku od epileptičkih napadaja. **Dodatno, tapentadol može povećati rizik od epileptičkih napadaja u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag napadaja (vidjeti dio 4.5).**

- Dio 4.5

**<Naziv lijeka> može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag epileptičkih napadaja što dovodi do konvulzija.**

**Ppostoje prijave izoliranim slučajevima postoje izvješća o serotoninskom sindromu u vremenskoj povezanosti s terapijskom primjenom tapentadola u kombinaciji sa serotoninergičkim lijekovima kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepresivi. Znakovi serotoninskog sindroma mogu biti na primjer konfuzija, agitacija, vrućica, znojenje, ataksija, hiperrefleksija, mioklonus i diareja. Vjerojatno se radi o serotoninskom sindromu ako se javi nešto od sljedećeg:**

**• spontani klonus**

**• inducibilni ili očni klonus s agitacijom ili dijaferezom**

**• tremor i hiperrefleksija**

**• hipertoniya i tjelesna temperatura >38°C te inducibilni očni klonus.**

Prekid primjene serotoninergičkih lijekova obično dovodi do brzog poboljšanja. Liječenje ovisi o naravi i težini simptoma.

## Uputa o lijeku

Dio 2

Upozorenja i mjere opreza

<Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek <Naziv lijeka>\_ako:>

- **ako imate sklonost epilepsiji ili napadajima ili ako uzimate druge lijekove za koje je poznato da povećavaju rizik od napadaja zbog toga što rizik od napadaja može biti povećan.**

Drugi lijekovi i X

<Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.>

**Rizik od nuspojava se povećava ako uzimate lijekove koji mogu uzrokovati konvulzije (napadaje), kao što su određeni antidepressivi ili antipsihotici. Rizik od napadaja može biti povećan ako istovremeno uzimate lijek <Naziv lijeka>. Liječnik će savjetovati je li lijek <Naziv lijeka> primjeren za Vas.**

Ako uzimate vrstu lijeka koji utječe na razinu serotonina (npr. određeni lijekovi za liječenje depresije), obavijestite liječnika prije nego uzmete lijek <Naziv lijeka> jer postoje slučajevi „serotoninskog sindroma“. Serotoninski sindrom je rijetko, ali po život opasno stanje. Znakovi mogu biti smetenost, nemir, vrućica, znojenje, nekontrolirani pokreti udova ili očiju, ~~nekontrolirani trzaji mišića, mioklonus i proljev,~~ **nekontrolirani, ritmički trzaji mišića, uključujući mišiće koji kontroliraju pokrete očiju, agitacija, prekomjerno znojenje, nevoljno drhtanje, pojačani refleksi, povećana mišićna napetost te tjelesna temperatura veća od 38°C.** Liječnik Vas može savjetovati o tome.

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u srpnju 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	8. rujna 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	7. studenog 2018.