

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tapentadol eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Flog/flogaveiki/krampi

Með tilliti til hættu á flogum hefur komið í ljós að af alls 156 uppsöfnuðum aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu voru 72 tilvik þar sem tilkynnt var um samhliða gjöf a.m.k. eins lyfs sem þekkt er fyrir að lækkar flogapröskuldinn, þ. á m. Serótónín-endurupptökuhemlar (SSRI-lyf), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar (SNRI-lyfj) og þríhringlaga þunglyndislyf. Í 25 tilvikum höfðu sjúklingarnir auk þess sögu um krampa, flog eða flogaveiki. PRAC telur að upplýsingarnar um hættuna fyrir sjúklinga sem taka önnur lyf sem lækka flogapröskuldinn og sjúklinga með flogaveiki þurfi að koma fram í köflum 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tapentadol í samræmi við lyfjaupplýsingar tramadóls.

Serótónínheilkenni

PRAC tók fram að hættan á serótónínheilkenni væri þegar nefnd í kafla 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs og að þar kæmi fram að greint hefði verið frá serótónínheilkenni í einstökum tilvikum og í tímalegu samhengi við notkun tapentadól samhliða öðrum lyfjum. Hins vegar er uppsafnaður fjöldi tilfella mikill (191), en í meirihluta þeirra var tilkynnt um samhliða notkun lyfja sem þekkt er fyrir að valda serótónínheilkenni (148/191). Með hliðsjón af miklum uppsöfnuðum fjölda tilfella telur PRAC núverandi framsetningu villandi og að henni beri að að breyta.

Að auki taldi PRAC að markaðsleyfishafinn ætti að skipta út þeim einkennum serótónínheilkennis sem getið er um í núverandi lyfjaupplýsingum með svipaðri yfirlýsingu um Hunter-viðmiðin og er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir tramadol. Hunter-viðmiðin eru alþjóðlega viðurkennd til mats á hugsanlegum tilfellum serótónínheilkennis, en einkennin sem nefnd eru í núverandi samantekt á eiginleikum lyfs eru ekki eins sértæk. Auk þess skuli bæta við fleiri serótónvirkum lyfjum, öðrum en SSRI-lyfjum, sem greint hefur verið frá sem samhliða lyfjum í aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu, í kafla 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs, þ. á m. SNRI-lyfjum og þríhringlaga þunglyndislyfjum.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tapentadol telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda tapentadol, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. Að því marki sem önnur lyf sem innihalda tapentadol eru nú leyfð í ESB eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, mælir CMDh með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjendur/markaðsleyfishafar taki tilhlýðilegt tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Flog

Notkun <VÖRUMERKI> hefur ekki verið metin kerfisbundið hjá sjúklingum með flogaveiki og slíkir sjúklingar voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Eins og við á um önnur verkjalyf sem örva mu-ópíóíðviðtaka er notkun <vörumerki> hins vegar ekki ráðlögð hjá sjúklingum með sögu um flogaveiki eða aðra sjúkdóma sem gætu valdið hættu á flogum hjá sjúklingnum. **Auk þess getur tapentadol aukið hættu á flogum hjá sjúklingum sem taka önnur lyf sem lækka krampaþröskuld (sjá kafla 4.5).**

- Kafli 4.5

<VÖRUMERKI> getur valdið krömpum og aukið hættu á að sértækir serótónín-endurupptökuhæmlar (SSRI-lyf), serótónín-noradrenalín-endurupptökuhæmlar (SNRI), þríhringlaga þunglyndislyf, geðrofslyf og önnur lyf sem lækka krampaþröskuldinn valdi krömpum.

Í einstökum tilvikum hefur verið greint frá **Tilkynnt hefur verið um** serótónínheilkenni í tímabundnu samhengi við meðferð með tapentadólí ásamt serótónvirkum lyfjum, svo sem sértækum serótónín-endurupptökuhæmlum (SSRI), **serótónín-noradrenalín-endurupptökuhæmlum (SNRI) og þríhringlaga þunglyndislyfjum**. Einkenni serótónínheilkennis geta verið t.d. rugl, æsingur, hiti, svitamyndun, hreyfiglöp, ofurviðbrögð, vöðvayrkkjarkrampi og niðurgangur. **Líkur eru á serótónínheilkenni þegar eitthvað af eftirfarandi kemur fram:**

• Ósjálfráðir kippir

• Virkjanlegir kippir eða augnkippir með æsingi eða svitamyndun

• Skjálfti og ofviðbrögð

• Ofstæling og líkamshiti > 38°C og virkjanlegir augnkippir.

Yfirleitt kemur bati hratt fram ef notkun serótónvirku lyfjanna er hætt. Meðferð ræðst af eðli og alvarleika einkennanna.

Fylgiseðill

- Kafli 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

< Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en <VÖRUMERKI> er notað ef þú:>

- **ert með tilhneigingu til flogaveiki eða krampakasta eða ef þú tekur önnur lyf sem vitað er að auka hættu á flogum, þar sem hætta á krampaköstum gæti aukist.**

Notkun annarra lyfja samhliða X

<Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. >

Hætta á aukaverkunum eykst ef þú tekur lyf sem geta valdið krömpum (krampaköstum), svo sem tiltekin þunglyndislyf eða geðrofslyf. Hætta á krampaköstum getur aukist ef þú tekur <VÖRUMERKI> samhliða slíkum lyfjum. Læknirinn mun segja þér hvort <VÖRUMERKI> hentar þér.

Ef þú tekur lyf sem hafa áhrif á þéttni serótóníns (t.d. tiltekin þunglyndislyf), skaltu ræða við lækninn áður en þú tekur <VÖRUMERKI>, þar sem tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni. Serótónínheilkenni er mjög sjaldgæft lífshættulegt ástand. **Meðal einkenna þess eru** Einkenni geta verið rugl, eirðarleysi, hiti, svitamyndun, ósamhæfðar hreyfingar útlima eða augna, óviðráðanlegir vöðvakippir, vöðvayrkjakrampi og niðurgangur **ósjálfráðir og taktfastir vöðvasamdrættir, þ.m.t. í vöðvum sem stýra augnhreyfingum, æsingur, mikil svitamyndun, skjálfti, ýkt viðbrögð, aukin vöðvaspenna og líkamshiti hærri en 38°C.** Læknirinn getur ráðlagt þér varðandi þetta.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Calendario para la implementación de este dictamen

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur í júlí 2018
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	8. september 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	7. nóvember 2018