

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tapentadol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

### Toevallen/epilepsie/convulsie

Gezien het risico van toevallen wordt opgemerkt dat van de 156 spontane meldingen die cumulatief werden ontvangen, er in 72 gevallen melding werd gemaakt van gelijktijdige toediening van ten minste één geneesmiddel waarvan bekend is dat ze de convulsiedrempel verlaagt, waaronder serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en tricyclische antidepressiva. Bovendien hadden de patiënten in 25 gevallen een voorgeschiedenis van convulsies, toevallen of epilepsie. Het PRAC is van mening dat de informatie over het risico van patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de convulsiedrempel verlagen en patiënten met epilepsie moet worden opgenomen in rubriek 4.4 en 4.5 van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van tapentadol, overeenkomstig de productinformatie van tramadol.

### Serotoninesyndroom

Het PRAC heeft erkend dat het risico van het serotoninesyndroom reeds in rubriek 4.5 van de SmPC wordt vermeld als een verklaring dat er in geïsoleerde gevallen meldingen van het serotoninesyndroom zijn geweest en dat het een temporele relatie heeft met het gebruik van tapentadol in combinatie met andere geneesmiddelen. Echter, het cumulatieve aantal gevallen is hoog (191), terwijl in de meerderheid van de gevallen gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het serotoninesyndroom veroorzaken werd gemeld (148/191). Gezien het grote cumulatieve aantal gevallen is het PRAC van oordeel dat de bestaande verklaring misleidend is en gewijzigd dient te worden.

Bovendien was het PRAC van mening dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de symptomen van het serotoninesyndroom die momenteel in de productinformatie zijn opgenomen, moet vervangen door een verklaring over de Hunter-criteria, op dezelfde wijze als de SmPC van tramadol. De Hunter-criteria zijn internationaal aanvaard voor de beoordeling van mogelijke gevallen van het serotoninesyndroom terwijl de symptomen die momenteel in de SmPC worden genoemd minder specifiek zijn. Bovendien moeten er naast de SSRI's meer serotonerge geneesmiddelen die in de spontane meldingen zijn waargenomen als gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen worden toegevoegd aan rubriek 4.5 van de SmPC, met inbegrip van SNRI's en tricyclische antidepressiva.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tapentadol is de CMD(h) van mening dat de batenrisicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tapentadol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die tapentadol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en aanvragers/handelsvergunninghouders rekening te houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

## Samenvatting van de Productkenmerken

- Rubriek 4.4

### *Convulsies*

<HANDELSMERK> retard werd niet systematisch geëvalueerd bij patiënten met een convulsieve aandoening, en dergelijke patiënten werden uit klinische studies uitgesloten. Net zoals andere analgetica met agonistische werking op de mu-opioïdreceptor is <HANDELSMERK> retard niet aangeraden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een convulsieve stoornis of in een toestand waarin de patiënt meer kans loopt op convulsies. **Daarnaast kan < HANDELSMERK > het risico op aanvallen verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de convulsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5).**

- Rubriek 4.5

**< HANDELSMERK > kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere middelen die de convulsiedrempel verlagen.**

~~In geïsoleerde gevallen werd er~~ **Er** zijn meldingen van een serotinerig syndroom geweest in een tijdsrelatie met het therapeutisch gebruik van tapentadol in combinatie met serotinerigische geneesmiddelen zoals de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), **serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en tricyclische antidepressiva.** ~~Symptomen van een serotinerig syndroom zijn onder andere confusie, agitatie, koorts, zweten, ataxie, hyperreflexie, myoclonus en diarree.~~ **De volgende verschijnselen kunnen duiden op een serotoninesyndroom:**

**• spontane clonus**

**• induceerbare clonus of oculaire clonus met agitatie of diaforese**

**• tremor en hyperreflexie**

**• hypertonie en lichaamstemperatuur > 38°C en induceerbare of oculaire clonus.**

De stopzetting van de behandeling met serotinerigische geneesmiddelen leidt in het algemeen tot een snelle verbetering. Eventuele behandelingen zullen afhangen van de aard en de ernst van de symptomen.

## Bijsluiter

Rubriek 2

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

<Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u <HANDELSMERK> gebruikt als u:>

- **een neiging tot epilepsie of toevallen heeft, of als u andere geneesmiddelen gebruikt waarvan bekend is dat ze het risico op epileptische aanvallen verhogen, omdat het risico op een aanval kan toenemen.**

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

<Licht uw arts of apotheker in als u andere geneesmiddelen gebruikt, gebruikt of op een andere manier gebruikt>

**Het risico op bijwerkingen neemt toe als u geneesmiddelen gebruikt die aanvallen van bewusteloosheid met spiertrekkingen (convulsies) kunnen veroorzaken, zoals bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van een depressie of een psychose. De kans dat u een aanval krijgt kan toenemen als u tegelijkertijd <HANDELSMERK> gebruikt. Uw arts vertelt u of <HANDELSMERK> voor u geschikt is.**

Als u een type geneesmiddel gebruikt dat serotoninespiegels beïnvloedt (bv. bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van depressie), raadpleeg dan uw arts voordat u <HANDELSMERK> gebruikt, omdat er gevallen van “serotoninesyndroom” zijn geweest. Serotoninesyndroom is een zeldzame maar levensbedreigende aandoening. De symptomen omvatten ~~verwardheid, rusteloosheid, koorts, zweten, ongecoördineerde bewegingen van ledematen of ogen, ongecontroleerde spiertrekkingen, plotselinge samentrekkingen van de spieren, myoclonus en diarree~~ **ongecoördineerde, ritmische samentrekkingen van de spieren, met inbegrip van spieren die bewegingen van het oog sturen, rusteloosheid, overmatig zweten, trillen, verhoogde reflex, verhoogde spanning van de spieren en lichaamstemperatuur boven 38 °C.** Uw arts kan u hierbij raad geven

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juli 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	8 september 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	7 november 2018