

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC- vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for tapentadol, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

### Anfall/epilepsi/kramper

Ved vurdering av risikoen for anfall, registreres det at av 156 kumulativt mottatte spontanrapporter, rapporterte 72 samtidig administrasjon av minst ett legemiddel kjent for å senke krampeterskelen, inkludert serotoninreopptakshemmere (SSRI-er), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI-er) og trisykliske antidepressiva. I 25 tilfeller hadde pasientene dessuten tidligere sykehistorie med kramper, anfall og epilepsi. PRAC anser det slik at informasjonen om risikoen for pasienter som bruker andre legemidler som senker krampeterskelen og pasienter med epilepsi, bør inkluderes i punkt 4.4 og 4.5 i preparatomtalen for tapentadol på linje med produktinformasjonen for tramadol.

### Serotonergt syndrom

PRAC bekrefter at risikoen for serotonergt syndrom allerede er nevnt i punkt 4.5 i preparatomtalen som et utsagn om at det er rapportert i isolerte tilfeller og at det har en midlertidig forbindelse med bruk av tapentadol i kombinasjon med andre legemidler. Det kumulative antallet av tilfeller er imidlertid høyt (191), og i størstedelen av tilfellene (148/191) ble det rapportert samtidig bruk av medisiner som er kjent for å forårsake serotonergt syndrom. I lys av det høye antallet av kumulative tilfeller, har PRAC derfor vurdert det slik at det eksisterende utsagnet er misvisende og bør rettes.

Dessuten vurderer PRAC det slik at innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) bør erstatte symptomene på serotonergt syndrom som for øyeblikket er inkludert i produktinformasjonen, med et utsagn om Hunter-kriteriene lignende preparatomtalen for tramadol. Hunter-kriteriene er internasjonalt akseptert til vurdering av mulige tilfeller av serotonergt syndrom mens de symptomene som for øyeblikket er nevnt i preparatomtalen er mindre spesifikke. Det er dessuten flere serotonerge legemidler enn SSRI-er som er observert som samtidige legemidler i de spontane rapportene, slik som SNRI-er og trisykliske antidepressiva, som bør legges til i punkt 4.5 i preparatomtalen.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for tapentadol mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder tapentadol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler i omfanget av denne periodiske sikkerhetsrapporten (PSUR), skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder tapentadol nå er godkjent i EU eller er gjenstand for fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet)**

## Preparatomtale

- Pkt. 4.4

### *Kramper*

<Legemidlets navn> er ikke systematisk undersøkt hos pasienter med krampelidelser, og slike pasienter ble ekskludert fra kliniske studier. Som andre analgetika med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer, er imidlertid <Legemidlets navn> ikke anbefalt hos pasienter med en anamnese med krampelidelser eller tilstander som kan utsette pasienten for kramperisiko. **Tapentadol kan også øke risikoen for kramper hos pasienter som tar andre krampeterskelnedsettende medisiner (se pkt. 4.5).**

- Pkt. 4.5

**<Legemidlets navn> kan indusere kramper og øke risikoen for kramper forårsaket av selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), trisykliske antidepressiva, antipsykotika og andre legemidler som senker anfallsterskelen.**

Det er rapportert enkelte tilfeller av serotonergt syndrom, som har tidsmessig sammenfalt med behandling med tapentadol i kombinasjon med serotoninerge legemidler slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs), **serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs) og trisykliske antidepressiva. Det er sannsynlig at serotonergt syndrom foreligger dersom ett av følgende blir observert:**

• **Spontan klonus**

• **Induserbar eller okulær klonus med agitasjon eller diaforese**

• **Tremor og hyperrefleksi**

• **Hypertoni og kroppstemperatur > 38 °C samt induserbar eller okulær klonus.**

Tegn på serotonergt syndrom kan for eksempel være forvirring, agitasjon, feber, svetteutbrudd, ataksi, hyperrefleksia, myoklonus og diaré. Seponering av de serotoninerge legemidlene fører vanligvis til rask bedring. Behandlingen avhenger av symptomenes art og alvorlighetsgrad.

## Pakningsvedlegg

### Avsnitt 2

#### Advarsler og forsiktighetsregler

<Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker <Legemidlets navn> dersom du:>

- **har en tendens til å få epilepsi eller krampeanfall eller dersom du tar andre legemidler som øker risikoen for anfall da risikoen for krampeanfall kan øke.**

Andre legemidler og X

<Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.>

**Risikoen for bivirkninger øker dersom du tar legemidler som kan forårsake kramper (krampeanfall), slik som visse antidepressiva eller antipsykotika. Risikoen for å få et krampeanfall kan øke dersom du tar <Legemidlets navn> samtidig. Legen vil forteller deg om <Legemidlets navn> er egnet for deg.**

Dersom du tar en type legemidler som påvirker serotoninivået (f.eks. visse legemidler til å behandle depresjon), skal du rådføre deg med legen din før du tar <Legemidlets navn>, da det har vært tilfeller av "serotonergt syndrom". Serotonergt syndrom er en sjelden, livstruende tilstand. Tegnene ~~vere forvirring, rastløshet, feber, svetteutbrudd, ukoordinerte bevegelser i armer og ben eller øynene, ukontrollerbare muskelrykninger, myoklonus og diaré~~ **omfatter ufrivillige, rytmiske sammentrekninger av muskler, inkludert musklene som kontrollerer øvebevegelser, uro, kraftig svetting, skjelving, overdrevne reflekser, økt muskelspenning og kroppstemperatur over 38 °C.** Legen din kan gi deg råd angående dette.

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juli 2018 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	8 september 2018
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	7 november 2018