

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para tapentadol as conclusões científicas são as seguintes:

Crises epiléticas/epilepsia/convulsão

Relativamente ao risco de crises epiléticas, observa-se que, das 156 notificações espontâneas recebidas cumulativamente, 72 registaram a coadministração de pelo menos um medicamento conhecido por diminuir o limiar de crises epiléticas, incluindo inibidores da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e da norepinefrina (IRSN) e antidepressivos tricíclicos. Adicionalmente, em 25 casos, os doentes apresentavam história de convulsões, crises epiléticas ou epilepsia. O PRAC considera que a informação relativa ao risco dos doentes que tomam outros medicamentos que diminuem o limiar de crises epiléticas e dos doentes com epilepsia deve ser incluída nas secções 4.4 e 4.5 do RCM de tapentadol, em linha com a informação do medicamento tramadol.

Síndrome serotoninérgica

O PRAC reconheceu que o risco de síndrome serotoninérgica já é mencionado na secção 4.5 do RCM na forma de uma menção de que houve relatórios de síndrome serotoninérgica em casos isolados e que estes têm uma relação temporal com a utilização de tapentadol em combinação com outros fármacos. No entanto, o número cumulativo de casos é elevado (191), embora na maioria dos casos tenha sido reportada medicação concomitante conhecida por causar síndrome serotoninérgica (148/191). Tendo em conta o elevado número cumulativo de casos, o PRAC considera que a menção existente induz em erro e deve ser corrigida.

Adicionalmente, o PRAC considerou que o titular da AIM deve substituir os sintomas da síndrome serotoninérgica atualmente incluídos na informação do medicamento por uma menção relativa aos critérios de Hunter, em linha com o RCM de tramadol. Os critérios de Hunter são aceites internacionalmente para a avaliação de possíveis casos de síndrome serotoninérgica, enquanto que os sintomas atualmente mencionados no RCM são menos específicos. Adicionalmente, devem ser adicionados à secção 4.5 do RCM mais fármacos serotoninérgicos, para além dos ISRS, que foram registados como fármacos concomitantes nas notificações espontâneas, incluindo IRSN e antidepressivos tricíclicos.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a tapentadol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tapentadol se mantém inalterado, na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm tapentadol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a **negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Seção 4.4

Convulsões

<MARCA COMERCIAL > não foi sistematicamente avaliado em doentes com antecedentes de convulsões. Este grupo de doentes foi excluído dos ensaios clínicos realizados. No entanto, como outros analgésicos com ação agonista sobre o recetor opióide μ , <MARCA COMERCIAL > não é recomendado em doentes com antecedentes de convulsões ou com qualquer situação que os coloque em risco de convulsões. **Adicionalmente, tapentadol pode aumentar o risco de convulsões em doentes que tomam outros medicamentos que diminuem o limiar convulsivante (ver secção 4.5).**

- Seção 4.5

<MARCA COMERCIAL > pode induzir convulsões e aumentar o potencial convulsivante dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), dos inibidores da recaptção da serotonina e da norepinefrina (IRSN), dos antidepressivos tricíclicos, dos antipsicóticos e de outros medicamentos que diminuem o limiar convulsivante.

~~Em casos isolados existiram~~ **Existiram** notificações de síndrome serotoninérgica, numa relação temporal com a utilização terapêutica de tapentadol em combinação com medicamentos serotoninérgicos como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), **inibidores da recaptção da serotonina e da norepinefrina (IRSN) e antidepressivos tricíclicos.** ~~Sinais de síndrome serotoninérgica são por exemplo confusão, agitação, febre, sudorese, ataxia, hiperreflexia, mioclonia e diarreia.~~ **É provável estar-se na presença de síndrome serotoninérgica quando se observa uma das seguintes manifestações:**

• **Clónus espontâneo**

• **Clónus ocular ou induzido com agitação ou diaforese**

• **Tremor e hiperreflexia**

• **Hipertonia e temperatura corporal > 38°C e clónus ocular induzido.**

A interrupção dos medicamentos serotoninérgicos traduz-se geralmente numa rápida melhoria. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas.

Folheto Informativo

Seção 2

Advertências e precauções

< Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar <MARCA COMERCIAL> se:>

- **tem tendência para epilepsia ou ataques epiléticos, ou se está a tomar outros medicamentos conhecidos por aumentarem o risco de convulsões, porque o risco de um ataque epilético pode aumentar.**

Outros medicamentos e X

< Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.>

O risco de efeitos secundários aumenta se está a tomar medicamentos que podem causar convulsões (ataques epiléticos), tais como determinados antidepressivos ou antipsicóticos. O risco de ter um ataque epilético pode aumentar se tomar <MARCA COMERCIAL > ao mesmo tempo. O seu médico dir-lhe-á se <MARCA COMERCIAL > é adequado para si.

Se está a tomar um tipo de medicamentos que afetam os níveis de serotonina (por exemplo determinados medicamentos para tratar a depressão), como tem havido casos de "síndrome serotoninérgica" fale com o seu médico antes de tomar <MARCA COMERCIAL >. A síndrome serotoninérgica é uma situação rara, mas com risco para a vida. Os sinais incluem ~~confusão, agitação, febre, sudção, movimentos descoordenados dos membros e dos olhos, movimentos involuntários dos músculos, mioclonia e diarreia~~ **contrações musculares involuntárias e repetidas, incluindo os músculos que controlam os movimentos dos olhos, agitação, transpiração excessiva, tremores, reflexos exagerados, tensão muscular aumentada e temperatura corporal superior a 38 °C.** O seu médico poderá aconselhá-lo a este respeito.

Anexo III

Calendário para a implementação do parecer

Calendário para a implementação do parecer

Adoção do parecer do CMDh:	Reunião do CMDh de julho de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do parecer:	8 de setembro de 2018
Implementação do parecer pelos Estados Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	7 de novembro de 2018