

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z
zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za tapentadol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Napadi/epilepsija/konvulzije

Kar zadeva tveganje za napade, je ugotovljeno, da je bilo v 72 od 156 kumulativno prejetih spontanih poročil navedeno sočasno dajanje najmanj enega zdravila, za katero je znano, da znižuje prag za nastanek konvulzij, vključno z zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ter tricikličnimi antidepresivi. Poleg tega so v 25 primerih bolniki v preteklosti že imeli konvulzije, napade ali epilepsijo. Odbor PRAC meni, da je treba informacije o tveganju za bolnike, ki jemljejo druga zdravila, ki znižujejo prag za nastanek konvulzij, in bolnike z epilepsijo vključiti v poglavji 4.4 in 4.5 povzetka glavnih značilnosti tapentadola v skladu z informacijami o tramadolu.

Serotoninski sindrom

Odbor PRAC opaza, da je tveganje serotoninskega sindroma že omenjeno v poglavju 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila, in sicer kot navedba, da so o serotoninskem sindromu poročali v osamljenih primerih in da je časovno povezan z uporabo tapentadola v kombinaciji z drugimi zdravili. Vendar pa je kumulativno število primerov veliko (191) in so v večini primerov poročali o sočasnem zdravljenju z zdravili, za katera je znano, da povzročajo serotoninski sindrom (148 od 191). Odbor PRAC glede na veliko kumulativno število primerov meni, da je obstoječa navedba zavajajoča in jo je treba spremeniti.

Poleg tega odbor PRAC meni, da mora imetnik dovoljenja za promet simptome serotoninskega sindroma, ki so trenutno vključeni v informacije o zdravilu, nadomestiti z izjavo, ki upošteva Hunterjeva merila, podobno kot v povzetku glavnih značilnosti tramadola. Hunterjeva merila so mednarodno sprejet način vrednotenja možnih primerov serotoninskega sindroma, simptomi, ki so trenutno navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila, pa so manj specifični. Poleg tega je treba v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila poleg SSRI dodati še druga serotonergična zdravila, ki so v spontanih poročilih navedena kot sočasno uporabljena zdravila, vključno s SNRI in tricikličnimi antidepresivi.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za tapentadol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo tapentadol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo tapentadol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in vlagatelji/imetniki dovoljenja za promet ustrezno upoštevajo to stališče CMDh.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezne dele informacij o izdelku (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Konvulzije

Zdravila <BLAGOVNE ZNAMKE> niso sistematično ovrednotili pri bolnikih s konvulzivno motnjo; takšni bolniki niso bili vključeni v klinična preskušanja. Toda tako kot druge analgetike z miopiodnim agonističnim delovanjem, tudi zdravila <BLAGOVNE ZNAMKE> ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi konvulzivne motnje ali kakšno drugo stanje, ki bi povečevalo tveganje za pojav konvulzij. Poleg tega lahko **tapentadol poveča tveganje za nastanek konvulzij pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki znižajo prag za nastanek konvulzij (glejte poglavje 4.5).**

- Poglavlje 4.5

Zdravilo <BLAGOVNE ZNAMKE> lahko povzroči nastanek konvulzij in poveča potencial selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov in drugih zdravil, ki znižajo prag za nastanek konvulzij.

V posameznih primerih so poročali **o serotoninskem sindromu pri časovno povezani terapevtski uporabi tapentadola v kombinaciji s serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in triciklični antidepresivi.** Znaki serotoninskega sindroma so lahko npr. zmedenost, agitiranost, povišana telesna temperatura, znojenje, ataksija, hiperrefleksija, spazem mišic in diareja. **Serotoninski sindrom je možen ob pojavu enega od naslednjih znakov:**

• Spontani mišični krči

• Inducirani ali okularni mišični krči z agitacijo ali diaforezo

• Tremor in hiperrefleksija

• Hipertonija in telesna temperatura višja od 38° C in inducirani okularni mišični krči

Z ukinitvijo serotoninergičnega zdravila se običajno stanje hitro izboljša. Zdravljenje je odvisno od narave in resnosti simptomov.

Navodilo za uporabo

Poglavlje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

<Pred začetkom jemanja zdravila <BLAGOVNE ZNAMKE> SR se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:>

- **če ste nagnjeni k epilepsiji ali napadom ali če jemljete druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za nastanek napadov, saj se lahko tveganje za pojav napadov poveča.**

Druga zdravila in X

<Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.>

Tveganje za nastanek neželenih učinkov se poveča, če jemljete zdravila, ki lahko povzročijo konvulzije (napade), kot so nekateri antidepresivi in antipsihotiki. Tveganje za nastanek napada se lahko poveča, če sočasno vzamete zdravilo <BLAGOVNE ZNAMKE>. Zdravnik vam bo povedal, če je zdravilo <BLAGOVNE ZNAMKE> primerno za vas.

Če jemljete zdravila, ki vplivajo na nivo serotonina (na primer nekatera zdravila za zdravljenje depresije), se posvetujte z zdravnikom preden vzamete zdravilo <BLAGOVNE ZNAMKE>, saj so se pojavili primeri »serotoninskega sindroma«. Serotoninski sindrom je redko vendar življenje ogrožajoče stanje. Znaki vključujejo zmedenost, nemir, povišana telesna temperatura, znojenje, neusklajeni gibi udov ali oči, nenadzorovano trzanje mišic, krči mišic in driska nehotene ritmične krče mišic, vključno z mišicami, ki so odgovorne za gibanje oči, vznemirjenost, povečano potenje, tremor, pretirane reflekse, povečano napetost mišic in telesno temperaturo nad 38° C. Vaš zdravnik vam bo lahko svetoval, kaj storiti v takih primerih.

Priloga III
Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh julija 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	8. september 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	7. november 2018