

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för tapentadol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Krampanfall/epilepsi/konvulsion

Beaktande risken för krampanfall har man noterat att av 156 spontana rapporter som mottagits kumulativt rapporterade 72 samtidig administrering av minst ett läkemedel som är känt för att sänka krampanfallströskeln, inklusive serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva läkemedel. Dessutom hade i 25 fall patienterna en anamnes med konvulsioner, krampanfall eller epilepsi. PRAC anser att informationen gällande risken för patienter som tar andra medicinska produkter som sänker krampanfallströskeln bör inkluderas i avsnitten 4.4 och 4.5 i tapentadols produktresumé i linje med produktinformationen för tramadol.

Serotoninsyndrom

PRAC bekräftade att risken för serotoninsyndrom redan nämns i avsnitt 4.5 i produktresumén som ett uttalande att det har funnits rapporter om serotoninsyndrom i isolerade fall och att det har en tidsmässig koppling till användningen av tapentadol i kombination med andra läkemedel. Det kumulativa antalet fall är emellertid högt (191), medan i de flesta fall (148/191) rapporterades samtidig administrering av läkemedel som är kända för att orsaka serotoninsyndrom. Beaktande det höga kumulativa antalet fall, anser PRAC att det nuvarande uttalande är missvisande och bör ändras.

Dessutom ansåg PRAC att innehavaren av försäljningstillståndet bör ersätta symtomen på serotoninsyndrom som för närvarande inkluderas i produktinformationen med ett uttalande gällande Hunter-kriterierna liknande det som finns i produktresumén för tramadol. Hunter-kriterierna är internationellt accepterade för bedömning av möjliga fall av serotoninsyndrom, medan däremot symtomen som för närvarande nämns i produktresumén är mindre specifika. Dessutom bör flera andra serotonerga läkemedel än SSRI, som har observerats som samtidigt läkemedel i de spontana rapporterna, läggas till avsnitt 4.5 i produktresumén, inklusive SNRI och tricykliska antidepressiva läkemedel.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tapentadol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller tapentadol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller tapentadol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att de ifrågasatt medlemsstaterna och sökande/innehavare av godkännanden för försäljning tar vederbörlig hänsyn till detta CMD(h):s ställningstagande.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Krampanfall

<VARUMÄRKE> Depot har inte undersökts systematiskt hos patienter med besvär av krampanfall och sådana patienter var exkluderade i kliniska studier. Liksom för andra analgetika med agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn rekommenderas <VARUMÄRKE> Depot inte till patienter med benägenhet för krampanfall eller något tillstånd som kan försätta patienten i en risk för krampanfall. **Dessutom kan tapentadol öka risken för kramper hos patienter som tar andra läkemedel avsedda att sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5).**

- Avsnitt 4.5

<VARUMÄRKE> kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel, antipsykotiska läkemedel och andra kramptröskelsänkande läkemedel orsakar kramper.

~~Enstaka fall har rapporter~~ **Rapporter har** förekommit om **serotonin syndrom** som tidsmässigt sammanfallit med terapeutiskt användande av tapentadol i kombination med serotonerga **läkemedel** såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), **serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva**. Tecken på serotonin syndrom kan till exempel vara förvirring, oro, feber, svettningar, ataxi, hyperreflexi, myoklonus och diarré. **Tecken på serotonin syndrom kan vara:**

• **Spontan klonus.**

• **Inducerbar eller okulär klonus med agitation eller diafores.**

• **Tremor och hyperreflexi.**

• **Hypertoni och kroppstemperatur >38°C och inducerbar eller okulär klonus.**

Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring. Behandlingen beror på typen och allvarlighetsgraden av symtomen.

Bipacksedel

Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

<Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar <VARUMÄRKE> Depot om du:>

- **om du har benägenhet att få epileptiska anfall eller kramper, eller om du tar andra läkemedel som kan öka risken för kramper, eftersom risken för anfall kan öka.**

Andra läkemedel och X

<Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.>

Risken för biverkningar ökar om du tar läkemedel som kan orsaka kramper (anfall), såsom vissa antidepressiva eller ~~och~~ antipsykotiska läkemedel. Risken för att få ett anfall kan öka om du samtidigt tar <VARUMÄRKE>. Din läkare talar om för dig om <VARUMÄRKE> är lämpligt för dig.

Tala med din läkare innan du tar <VARUMÄRKE> om du tar en typ av läkemedel som påverkar serotoninnivåer (t ex vissa mediciner för behandling av depression) eftersom det har förekommit fall av serotoninsyndrom. Serotoninsyndrom är ett ovanligt, men livshotande tillstånd. Du kan uppleva symtom som förvirring, rastlöshet, feber, svettningar, okoordinerade rörelser av armar och ben eller ögonen, okontrollerade muskelryckningar, myoklonus och diarré **ofrivilliga, rytmiska sammandragningar av muskler, inklusive de muskler som kontrollerar ögats rörelser, oro, kraftig svettning, skakningar, överdrivna reflexer, ökad muskelspänning och kroppstemperatur över 38 °C.** Din läkare kan ge dig råd om detta.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2018 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	8 September 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	7 November 2018