

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tapentadol er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Der er identificeret i alt 122 indberettede tilfælde med den foretrukne MedDRA-term (PT) delirium. Baseret på WHO's UMC-kriterier blev 29 af dem vurderet som muligvis relateret til tapentadol, 35 som sandsynligvis ikke relateret, og 58 betragtet som ikke vurderbare/uklassificerbare.

Af de 29 tilfælde, der blev betragtet som muligvis relateret til tapentadol, forekom de 23 hos ældre patienter, og 28 var diagnosticeret med kræft. Alle patienter var enten ældre, havde kræft eller begge dele. Et positivt udfald ved seponering af behandling eller bedring efter dosisreduktion blev observeret i 18 ud af de 29 tilfælde.

I kliniske fase II- og III-forsøg med tapentadol blev der indberettet delirium hos 2 ud af 2694 forsøgspersoner, der fik IR-tabletten.

Som angivet i publikationen fra Abeyaratne et al (2018) modtog de australske sundhedsmyndigheder i alt 104 indberetninger vedrørende tapentadol, hvoraf syv indberettede delirium. Derudover undersøgte et studie publiceret af Sugiyama et al (2018) 38 japanske patienter med fremskreden kræft, som fik behandling med opioider. Atten af disse patienter blev skiftet over på tapentadol, og en af dem oplevede delirium.

En poster-præsentation fra 2017 fra Takimoto et al rapporterede fem tilfælde af delirium observeret hos 23 patienter med kræftssmerter behandlet på et japansk hospital. Ændring af behandling var påkrævet i nogle af disse tilfælde.

Alt i alt er der hyppigt beskrevet en øget risiko for delirium i litteraturen for opioider som gruppe, hovedsageligt, men ikke udelukkende, hos kræftpatienter. Evidens fra publikationer omfatter prospektive og retrospektive studier samt oversigtsartikler.

Der er ikke identificeret nye risici eller (nye) relevante aspekter vedrørende vigtige (identificerede og potentielle) risici og manglende information vedrørende tapentadol.

Ingen (ny) relevant yderligere information om tapentadols effekt eller effektive virkning for de godkendte indikationer blev tilgængelig i rapporteringsperioden, der er omfattet af denne PSURSA. [Benefit-Fordelen](#) ved de godkendte indikationer kan anses som uændret.

På baggrund af en gennemgang af data vedrørende sikkerhed og virkning er PRAC afslutningsvis enig i, at:

- Benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder det aktive stof tapentadol, er stadig fordelagtigt.
- Hyppigheden af fremsendelse af PSUR bør ændres fra 1 til 3 år.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tapentadol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder tapentadol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende tapentadol allerede er godkendt eller søges

godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

Pkt. 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen Psykiatriske lidelser med hyppigheden *ukendt*:

Delirium*

***Efter markedsføring er der observeret tilfælde af delirium hos patienter med yderligere risikofaktorer såsom kræft og fremskreden alder.**

Indlægsseddel

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen Psykiatriske lidelser med hyppigheden ukendt:

Delirium

Bilag <III>

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	08 september 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	07 november 2019