

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Tapentadol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Insgesamt wurden 122 Fälle identifiziert, in denen der MedDRA Begriff (Preferred Term - PT) Delirium berichtet wurde. Basierend auf den UMC-Kriterien der WHO wurden 29 davon als möglicherweise in kausalem Zusammenhang mit Tapentadol stehend bewertet. Bei 35 Fällen wurde der kausale Zusammenhang mit Tapentadol als unwahrscheinlich und bei 58 Fällen als unbewertbar/nicht klassifizierbar bewertet.

Von den 29 Fällen, die als möglicherweise mit Tapentadol in kausalem Zusammenhang stehend bewertet wurden, traten 23 bei älteren Patienten auf und in 28 Fällen lag eine Krebsdiagnose vor. Alle Patienten waren entweder ältere Menschen, hatten Krebs oder beides. Eine positive Entwicklung oder ein Abklingen des unerwünschten Ereignisses (positive Dechallenge) nach Dosisreduktion wurde in 18 der 29 Fälle beobachtet.

In klinischen Studien der Phasen II und III zu Tapentadol wurde Delirium bei 2 von 2694 Studienteilnehmern berichtet, die Tapentadol IR-Tabletten erhielten.

Wie in der Veröffentlichung von Abeyaratne et al (2018) dargelegt, erhielt die australische Gesundheitsbehörde insgesamt 104 Berichte über Tapentadol, wobei sieben über Delirium berichteten. Darüber hinaus untersuchte eine Studie von Sugiyama et al (2018) 38 japanische Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung, die eine Opioidtherapie erhielten. Achtzehn dieser Patienten wurden auf Tapentadol umgestellt und einer von ihnen entwickelte ein Delirium.

Eine Posterpräsentation von Takimoto et al. aus dem Jahr 2017 berichtete von fünf Fällen von Delirium, die bei 23 Patienten mit krebbsbedingten Schmerzen in einem japanischen Krankenhaus beobachtet wurden; in einigen dieser Fälle war eine Behandlungsumstellung erforderlich.

Insgesamt wurde in der Literatur für die Gruppe der Opioide häufig ein erhöhtes Deliriumrisiko beschrieben, hauptsächlich, aber nicht ausschließlich, bei Krebspatienten. Die Evidenz aus der veröffentlichten Literatur beinhaltet prospektive und retrospektive Studien sowie Reviewartikel.

Es wurden keine neuen Risiken oder (neue) relevante Aspekte für wichtige (identifizierte und potenzielle) Risiken und fehlende Informationen für Tapentadol identifiziert.

Im Berichtszeitraum dieses PSURs gab es keine (neuen) relevanten zusätzlichen Informationen über die Wirksamkeit oder den Nutzen von Tapentadol in den zugelassenen Indikationen. Der Gesamtnutzen in den zugelassenen Indikationen kann als unverändert angesehen werden.

Abschließend stimmte der PRAC auf der Grundlage der Überprüfung der Daten über Sicherheit und Wirksamkeit zu, dass:

- das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Tapentadol nach wie vor günstig ist;
- die Häufigkeit der PSUR-Einreichung von 1 Jahr auf 3 Jahre geändert werden sollte.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tapentadol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Tapentadol enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Tapentadol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)>

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Psychiatrische Erkrankungen mit einer Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Delirium*

***Post-Marketing-Fälle von Delirium wurden bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Krebs und fortgeschrittenem Alter beobachtet.**

Packungsbeilage

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse Psychiatrische Erkrankungen mit einer Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Delirium

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	08.09.2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	07.11.2019