

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tapentadol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In totaal werden 122 gevallen geïdentificeerd die de MedDRA voorkeursterm (PT) delirium rapporteerden. Op basis van WHO UMC-criteria werden 29 ervan beoordeeld als mogelijk gerelateerd aan tapentadol. 35 als onwaarschijnlijk gerelateerd en 58 beschouwd als niet-beoordeelbaar / niet-classificeerbaar.

Van de 29 gevallen die mogelijk gerelateerd zijn aan tapentadol, traden er 23 op bij oudere patiënten en hadden 28 een diagnose van kanker. Alle patiënten waren ofwel oudere patiënten, kankerpatiënten of beide. Een positieve 'dechallenge' of herstel na dosisverlaging werd waargenomen in 18 van de 29 gevallen.

In klinische fase II- en III-onderzoeken met tapentadol werd delirium gemeld bij 2 van de 2694 proefpersonen die de IR-tablet kregen.

Zoals uiteengezet in de publicatie van Abeyaratne et al. (2018), ontving de Australische Gezondheidsautoriteit in totaal 104 meldingen voor tapentadol en zeven daarvan meldden delirium. Bovendien onderzocht een studie gepubliceerd door Sugiyama et al. (2018) 38 Japanse patiënten met gevorderde kanker die opioïdenbehandeling kregen. Achttien van deze patiënten werden overgeschakeld naar tapentadol en één van hen ervaarde delirium.

Een posterpresentatie uit 2017 door Takimoto et al. meldde vijf gevallen van delirium waargenomen bij 23 patiënten met kankerpijn behandeld in een Japans ziekenhuis; in sommige van deze gevallen was een wijziging van de behandeling vereist.

Over het algemeen is een verhoogd risico op delirium vaak beschreven in de literatuur voor opioïden als een groep, voornamelijk, maar niet uitsluitend, bij kankerpatiënten. Bewijs uit de gepubliceerde literatuur omvat prospectieve en retrospectieve studies evenals beoordelingen.

Er zijn geen nieuwe risico's of (nieuwe) relevante aspecten over belangrijke (geïdentificeerde en potentiële) risico's en ontbrekende informatie geïdentificeerd voor tapentadol.

Er is geen (nieuwe) relevante aanvullende informatie over de werkzaamheid of effectiviteit van tapentadol bij de goedgekeurde indicaties beschikbaar geworden tijdens de rapportageperiode die door deze PSURSA wordt gedekt. Het voordeel in de goedgekeurde indicaties kan als ongewijzigd worden beschouwd.

Op basis van de beoordeling van gegevens over veiligheid en werkzaamheid kwam het PRAC dus overeen dat:

- De risico-batenverhouding van geneesmiddelen die de werkzame stof tapentadol bevatten, gunstig blijft;
- De frequentie van de PSUR-indiening moet worden herzien van 1 jaar naar 3 jaar.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tapentadol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tapentadol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die tapentadol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de Systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen met frequentie *niet bekend*:

Delirium*

*** Postmarketinggevallen van delirium werden waargenomen bij patiënten met aanvullende risicofactoren zoals kanker en gevorderde leeftijd.**

Bijsluiter

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de Systeem/orgaanklasse Psychische stoornissen met frequentie *niet bekend*:

In de war zijn (delirium)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juli 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	08 September 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	07 November 2019