

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

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

Totalt identifierades 122 fall som rapporterade MedDRAs föredragna term (PT) delirium. Baserat på WHO UMC-kriterier bedömdes 29 av dem som möjligen relaterade till tapentadol, 35 som osannolikt relaterade och 58 ansågs vara icke bedömningsbara/ej klassificerbara.

Av de 29 fall som ansågs möjligen relaterade till tapentadol inträffade 23 hos äldre patienter och 28 hade en cancerdiagnos. Alla patienter var antingen äldre eller hade cancer, eller båda. En positiv utsättning eller återhämtning efter dosreduktion observerades i 18 av de 29 fallen.

I fas II- och III-studier med tapentadol rapporterades delirium hos 2 av 2 694 försökspersoner som fick IR-tabletten.

Som beskrivs i publikationen av Abeyaratne et al (2018) mottog den australiska hälsovårdsmyndigheten totalt 104 rapporter för tapentadol, varav sju rapporterade delirium. Dessutom undersökte en studie som publicerades av Sugiyama et al (2018) 38 japanska patienter med avancerad cancer som behandlades med opioider. Arton av dessa patienter bytte till tapentadol och en av dem upplevde delirium.

En affischpresentation av Takimoto et al från 2017 rapporterade fem fall av delirium som observerats hos 23 patienter med cancersmärta som behandlats på ett japanskt sjukhus. En behandlingsförändring krävdes i vissa fall.

Generellt har en ökad risk för delirium ofta beskrivits i litteraturen för opioider som grupp, huvudsakligen, men inte uteslutande, hos cancerpatienter. Belägg från publicerad litteratur omfattar prospektiva och retrospektiva studier samt omdömen.

Inga nya risker eller (nya) relevanta aspekter identifierades för viktiga (identifierade och potentiella) risker för tapentadol och information som saknas.

Ingen (ny) relevant ytterligare information om effekt eller effektivitet för tapentadol i de godkända indikationerna blev tillgänglig under den rapporteringsperiod som omfattas av denna PSURSA. Fördelen i de godkända indikationerna kan anses vara oförändrad.

Sammanfattningsvis, baserat på granskning av data om säkerhet och effekt, enades PRAC om följande:

- Nyttar-riskförhållandet för läkemedel som innehåller den aktiva substansen tapentadol förblir gynnsamt.
- Frekvensen för PSUR-inlämningen bör revideras från 1 år till 3 år.

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-bedomning 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 berörd medlemsstat och sökanden/Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

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

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

Produktresumé

Avsnitt 4.8

Följande biverkningar bör läggas till under Organsystem Psykiska störningar med frekvensen *inte känd*:

Delirium*

*** Fall av delirium efter godkännande för försäljning har observerats hos patienter med ytterligare riskfaktorer som cancer och hög ålder.**

Bipacksedel

Följande biverkningar bör läggas till under Organsystem Psykiska störningar med frekvensen *inte känd*:

Delirium

<Bilaga III>

<Villkor för godkännande för försäljning>

Bilaga <III> <IV>

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	08/09/2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	07/11/2019