

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tapentadól eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Alls var tilkynnt um 122 tilvik þar sem greint var frá MedDRA-heitinu óráð (delireum). Á grundvelli UMC-viðmiða Alþjóða heilbrigðismálastofnunarinnar voru 29 þessara tilvika metin sem hugsanlega tengd tapentadóli, 35 tilvik voru metin þannig að ólíklegt væri að þau tengdust tapentadóli og 58 tilvik var ekki hægt að meta/flokka.

Af þeim 29 tilvikum sem talin voru hugsanlega tengjast tapentadóli komu 23 fram hjá öldruðum sjúklingum og 28 voru með krabbameinsgreiningu. Allir sjúklingarnir voru annað hvort aldraðir, með krabbamein eða hvort tveggja. Í 18 tilvikum af 29 gengu einkenni til baka eða minnkuðu eftir að skammtur var minnkaður.

Í klínískum II. og III. stigs rannsóknum á tapentadóli var greint frá óráði hjá 2 af 2694 einstaklingum sem fengu rannsóknarlyfið (immediate release tablet).

Eins og greint er frá hjá Abeyaratne et al (2018) bárust ástralska heilbrigðiseftirlitinu alls 104 tilkynningar vegna tapentadóls og sjö þeirra greindu frá óráði. Að auki voru 38 japanskir sjúklingar með langt gengið krabbamein sem fengu meðferð með ópíóíðum skoðaðir í rannsókn Sugiyama et al (2018). Átján þessara sjúklinga skiptu yfir í tapentadól og af þeim fékk einn óráð.

Á veggspjaldakynningu Takimoto et al frá 2017 var greint frá fimm tilvikum óráðs sem komu fram hjá 23 sjúklingum með krabbameinsverki sem voru meðhöndlaðir á japönsku sjúkrahúsi; í sumum þessara tilvika var breyting á meðferð nauðsynleg.

Þegar á heildina er litið hefur oft verið greint frá aukinni hættu á óráði vegna ópíóíða almennt í heimildum; aðallega, en þó ekki eingöngu, hjá krabbameinssjúklingum. Gögn úr birtum heimildum fela í sér framsýnar og afturskyggjar rannsóknir, sem og fræðilegar samantektir.

Engin ný áhætta eða (ný) markverð atriði voru skilgreind fyrir áhættuþætti (þekkta og hugsanlega) sem skipta máli fyrir tapentadól, og engar nýjar upplýsingar komu fram.

Engar (nýjar) markverðar viðbótarupplýsingar um verkun og klíkískt notagildi tapentadóls við samþykktar ábendingar komu fram á tilkynningatímabilinu fyrir þetta sameiginlega PSUR. Líta má á ávinning notkunar við samþykktar ábendingar sem óbreyttan.

Niðurstaðan er því sú, með hliðsjón af endurskoðun upplýsinga um öryggi og verkun, að PRAC samþykkir að:

- Áhættu-ávinningshlutfall lyfja sem innihalda virka efnið tapentadól er áfram jákvætt;
- Breyta skal tíðni framlagðra samantekta um öryggi lyfs úr einu ári í þrjú ár.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tapentadól telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda tapentadól sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja sem innihalda tapentadól og eru með markaðsleyfi innan

Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir Geðræn vandamál í flokkun eftir líffærum með *tíðni ekki þekkt*:

Óráð*

***Eftir markaðssetningu komu tilvik um óráð fram hjá sjúklingum með viðbótaráhættuþætti á borð við krabbamein og hærri aldur.**

Fylgiseðill

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir Geðræn vandamál í flokkun eftir líffærum með tíðni ekki þekkt:

Óráð

<Viðauki III>

<Forsendur fyrir markaðsleyfunum>

Viðauki <III> <IV>

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur júlí 2019
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	8. september 2019
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	7. nóvember 2019