

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 tramadol er de videnskabelige konklusioner følgende:

I betragtning af de tilgængelige data om risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug fra litteraturen og spontane rapporter, og i lyset af eksisterende advarsler i andre produktinformationer for opioidholdige produkter, mener PRAC, at det er berettiget at opdatere pkt. 4.2, 4.4 og 4.8 i produktresuméet (SmPC) for at bekræfte advarslerne om risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug yderligere ved at tilføje de negative konsekvenser af opioid brugsforstyrrelse og de risikofaktorer, der er identificeret i overensstemmelse med formuleringer, der allerede er implementeret for andre opioider.

I betragtning af de tilgængelige data om interaktionen mellem opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) fra litteraturen, og i lyset af eksisterende advarsler i andre produktinformationer opioidholdige produkter, mener PRAC, at det er berettiget at opdatere pkt. 4.5 i SmPC for at afspejle interaktioner med gabapentinoider.

CMDh har gennemgået PRACs anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tramadol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende tramadol forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDH anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne bør ændres.

Bilag II

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

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

1.) Opdateringer til yderligere bekræftelse af risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug;

Produktresumé

- **Pkt. 4.2**

Indgivelsesmetode

...

Behandlingsmål og seponering

Før behandling med [produktnavn] påbegyndes, skal der med patienten aftales en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan til at afslutte behandlingen i henhold til retningslinjer for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere doseringer, hvis det er nødvendigt. Når en patient ikke længere har brug for behandling med tramadol, kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. Hvis der ikke er tilstrækkelig smertekontrol, bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af den underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4)

Pkt. 4.4

Den eksisterende advarsel bør ændres som følger (den eksisterende formulering af den pågældende advarsel bør erstattes af følgende afsnit, hvor det er passende):

Tolerance og Opioid Use Disorder (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykologisk afhængighed samt Opioid Use Disorder (OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider såsom f.eks. [produktnavn]. Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til Opioid Use Disorder (OUD). En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle OUD. Misbrug eller bevidst forkert brug af [produktnavn] kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med [produktnavn] påbegyndes og under behandlingen, skal behandlingsmål og en plan for seponering være aftalt med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter bør monitoreres for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. beder om ny recept for tidligt). Dette omfatter gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

- Pkt. 4.8

Følgende afsnit skal tilføjes under tabellen, der opsummerer bivirkningerne:

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til lægemiddelafhængighed selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængigt af patientens individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

- Afsnit 2.

Den eksisterende formulering af den pågældende advarsel bør erstattes med følgende tekst, som fremhæves og understreges, hvor det er passende.

Advarsler og forholdsregler

Tolerance og afhængighed

Dette lægemiddel indeholder tramadol, som er et opioidlægemiddel. Gentagen brug af opioider kan resultere i, at stoffet bliver mindre effektivt (du bliver vant til det, også kendt som tolerance). Gentagen brug af [produktnavn] kan også føre til afhængighed og misbrug, hvilket kan resultere i livstruende overdosis. Risikoen for disse bivirkninger kan stige med en højere dosis og længere anvendelsesvarighed.

Afhængighed kan give dig en følelse af, at du ikke længere har kontrol over, hvor meget medicin du behøver at tage, eller hvor ofte du behøver at tage den.

Risikoen for at blive afhængig varierer fra person til person. Du kan have en større risiko for at blive afhængig af [produktnavn], hvis:

- du eller nogen i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtig medicin eller ulovlige stoffer ("afhængighed").

- du er ryger.

- du nogensinde har haft problemer med dit humør (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.

Hvis du bemærker nogen af følgende tegn, mens du tager [produktnavn], kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig:

- du har taget lægemidlet længere end anbefalet af din læge.

- du har behov for at tage mere end den anbefalede dosis.

- du bruger lægemidlet af andre grunde end forskrevet, f.eks. "for at holde dig rolig" eller "til at hjælpe dig med at sove".

- du har gjort gentagne, mislykkede forsøg på at stoppe eller kontrollere brugen af lægemidlet.

- når du holder op med at tage lægemidlet, føler du dig utilpas, og du får det bedre, når du tager lægemidlet igen ("abstinenser").

Hvis du bemærker nogen af disse tegn, skal du tale med din læge for at diskutere den bedste behandlingsforløb for dig, herunder hvornår det er passende at stoppe, og hvordan du stopper sikkert (se afsnit 3, Hvis du holder op med at tage [produktnavn]).

- Afsnit 3.

<<Tag> <brug> altid dette lægemiddel efter din læges <eller apotekers> råd. Spørg din <læge> <eller> <apoteker>, hvis du ikke er sikker.>

Før du starter behandlingen og regelmæssigt under behandlingen, vil din læge diskutere med dig, hvad du kan forvente af at bruge [produktnavn], hvornår og hvor længe du skal tage det, hvornår du skal kontakte din læge, og hvornår du skal stoppe det (se også afsnit 2).

- Afsnit 5.

Skal tilføjes direkte under sætningen "Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.":

Opbevar dette lægemiddel på et sikkert og aflåst sted, hvor andre personer ikke har adgang til det. Det kan forårsage alvorlig skade og være dødeligt for personer, når det ikke er ordineret til dem.

2.) Opdateringer, der skal tilføje interaktionerne med gabapentinoide;

- Produktresumé

- Pkt. 4.5

Der bør tilføjes en interaktion som følger. Hvis identisk formulering allerede er inkluderet i SmPC pkt. 4.5 som "Samtidig brug af <produkt> med [...], kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død.", kan den nye foreslåede tekst (dvs. "gabapentinoide (gabapentin og pregabalin)") tilføjes til den eksisterende sætning. Hvis identisk formulering som i den foregående sætning ikke allerede er inkluderet i SmPC pkt. 4.5, kan den nye foreslåede sætning tilføjes direkte efter enhver eksisterende formulering om interaktion med andre centralt virkende lægemidler, som kan resultere i en forstærkning af CNS-effekter (f.eks. direkte efter "Ved samtidig brug af <produkt> og andre centralt virkende lægemidler, herunder alkohol, bør en forstærkning af CNS-effekter tages i betragtning (se pkt. 4.8).").

Samtidige brug af <produkt> med andre CNS-depressiva [...], og gabapentinoide (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død.

Indlægsseddel

- Afsnit 2.

Skal tilføjes til en eksisterende punktopstilling i afsnittet "Andre lægemidler og <produktnavn>" (f.eks. med underoverskriften "Fortæl din læge eller apoteker, hvis du tager, for nylig har taget eller måske vil tage andre lægemidler" (eller lignende) eller "Risikoen for bivirkninger øges, hvis du tager" (eller lignende)).

Andre lægemidler og [produktnavn]

Fortæl din læge eller apoteker, hvis du tager, for nylig har taget eller måske vil tage andre lægemidler

- gabapentin eller pregabalin til behandling af epilepsi eller smerte på grund af nerveproblemer (neuropatiske smerter)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i februar 2024
Oversættelserne af bilagene for indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	07.04.2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	06.06.2024