

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for paracetamol/tramadol er de videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af tilgængelige case-rapporter efter markedsføring og data fra litteraturen vedrørende risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug, og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i produktinformationen for andre opioidholdige produkter (i særdeleshed tramadol, et af indholdsstofferne i denne kombination), er en opdatering af pkt. 4.2, 4.4 og 4.8 i produktresuméet berettiget for at udbygge oplysningerne om risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug ved at tilføje negative konsekvenser af opioidmisbrug (*opioid use disorder*, OUD) og identificerede risikofaktorer i overensstemmelse med den ordlyd, der allerede er implementeret for andre opioider.

I lyset af tilgængelige data fra litteraturen vedrørende interaktionen mellem opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i produktinformationen for andre opioidholdige produkter, er en opdatering af pkt. 4.5 i produktresuméet berettiget for at afspejle interaktioner med gabapentinoider.

CMDh har gennemgået PRAC's 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 paracetamol/tramadol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende paracetamol/tramadol forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne 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 for at udbygge advarslerne om risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug;

Produktresumé

- Pkt. 4.2

Administration

...

Behandlingsmål og seponering

Før behandling påbegyndes med [produkt navn], skal en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for behandlingens afslutning, aftales sammen med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere doserne, 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 forhindre abstinenssymptomer. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.4

En advarsel bør ændres som følger (eksisterende ordlyd vedrørende den pågældende advarsel bør om nødvendigt erstattes af følgende afsnit):

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed samt opioidmisbrug (opioid use disorder, OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider såsom [produkt navn]. Gentagen brug af [produkt navn] kan føre til OUD. En højere dosis eller længere varighed af opioid-behandling kan øge risikoen for udvikling af OUD. Misbrug eller forsætlig forkert brug af [produkt navn] kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for udvikling af OUD er højere hos patienter med personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med [produkt navn] påbegyndes og under behandlingen skal behandlingsmål og en seponeringsplan aftales 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.

Patienterne vil have behov for overvågning for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger på et for tidligt tidspunkt). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådgøring med en misbrugsspecialist overvejes.

- Pkt. 4.8

Følgende afsnit skal tilføjes under tabellen eller beskrivelsen, der opsummerer bivirkningerne, som følger:

Lægemiddelfhængighed

Gentagen brug af [produkt navn] kan føre til lægemiddelfhængighed selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelfhængighed kan variere afhængig af en patients individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioid-behandlingen (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Den eksisterende ordlyd vedrørende den pågældende advarsel skal om nødvendigt erstattes af følgende tekst fremhævet med fed og understregning.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tolerance samt fysisk og psykisk afhængighed og misbrug

Dette lægemiddel indeholder tramadol, hvilket er et opioidt lægemiddel. Gentagen brug af opioider kan føre til, at lægemidlet bliver mindre effektivt (du bliver vant til det, kendt som tolerance). Gentagen brug af [produkt navn] kan også føre til fysisk og psykisk afhængighed samt misbrug, hvilket kan medføre indtagelse af en livstruende overdosis. Risikoen for disse bivirkninger kan øges med en højere dosis og længerevarende brug.

Fysisk eller psykisk afhængighed kan forårsage, at du føler, at du ikke længere har kontrol over, hvor meget lægemiddel du skal tage, eller hvor ofte du skal tage det.

Risikoen for at blive fysisk eller psykisk afhængig varierer fra person til person. Du kan have større risiko for at blive fysisk eller psykisk afhængig af [produkt navn], hvis:

- Du eller nogen i din familie på noget tidspunkt har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("psykisk afhængighed").
- Du er ryger.
- Du på noget tidspunkt har haft problemer med dit humør (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse), eller hvis du er blevet behandlet for andre psykiske sygdomme hos en psykiater.

Hvis du bemærker nogen af følgende tegn, mens du tager [produkt navn], kan det være et tegn på, at du er blevet fysisk eller psykisk afhængig:

- Du har brug for at tage lægemidlet længere end tilrådet af din læge
- Du skal tage mere end den anbefalede dosis
- Du bruger lægemidlet af andre årsager end den ordinerede, f.eks. "for at være rolig" eller "hjælpe dig med at sove"
- Du har gjort gentagne forsøg på at stoppe eller kontrollere brugen af lægemidlet uden at lykkes
- Når du stopper med at tage lægemidlet, har du det dårligt, 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 drøfte det bedste behandlingsforløb for dig, herunder hvornår det er passende at stoppe og hvordan du stopper sikkert (se punkt 3. Hvis du holder op med at tage [produkt navn]).

- Afsnit 3

<<Tag> <Brug> altid <lægemidlet> nøjagtigt efter lægens <eller apotekspersonalets> anvisning. Er <De> <du> i tvivl, så spørg <lægen> <eller> <apotekspersonalet>.>

Inden du påbegynder behandlingen og regelmæssigt under behandlingen vil lægen drøfte med dig, hvad du kan forvente dig af at bruge [produkt navn], hvornår og hvor længe du skal tage det, hvornår du skal kontakte lægen, og hvornår du skal stoppe med at tage det (se også punkt 2).

- Afsnit 5

Skal tilføjes lige under sætningen "Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.":

Opbevar lægemidlet et sikkert og aflåst sted, hvor andre personer ikke kan tilgå det. Det kan forårsage alvorlig skade og være dødeligt for personer, hvis det ikke er ordineret til dem.

2) Opdateringer for at tilføje interaktioner med gabapentinoider;

Produktresumé

- Pkt. 4.5

Der skal tilføjes en interaktion som følger. Hvis der allerede er anført en identisk ordlyd under pkt. 4.5 i produktresuméet som "Samtidig brug af <produkt> med [...] kan resultere i respirationsdepression, hypotension, udtalt sedation, koma eller død", kan den nye foreslåede tekst (dvs. "gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)") tilføjes til den eksisterende sætning. Hvis der ikke allerede er anført en tilsvarende sætning under pkt. 4.5 i produktresuméet, som er i overensstemmelse med den ovenfor anførte sætning, kan den nye foreslåede sætning tilføjes direkte efter enhver forudeksisterende ordlyd omhandlende interaktion med andre centralt virkende lægemidler, der kan resultere i en potensering af CNS-virkninger (f.eks. direkte efter "Ved samtidig brug af <produkt> og andre centralt virkende lægemidler, herunder alkohol, bør en forstærket virkning på centralnervesystemet tages i betragtning (se pkt. 4.8).").

Samtidig brug af <produkt> med andre lægemidler, som undertrykker det centrale nervesystem [...], og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan resultere i respirationsdepression, hypotension, udtalt sedation, koma eller død.

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Tilføjes til en eksisterende punktopstilling under afsnittet "Brug af andre lægemidler sammen med <produkt>" (f.eks. med underoverskriften "Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler" (eller lignende) eller "Risikoen for bivirkninger stiger, hvis du tager" (eller lignende).)

Brug af andre lægemidler sammen med <produkt>

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler

- Gabapentin eller pregabalin til behandling af epilepsi eller smerter pga. problemer med nerverne (neuropatiske smerter)

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i marts 2024
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	05.05.2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	04.07.2024