

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 CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Efter gennemgang af tilgængelige data fra litteraturen og under hensyn til bidragene fra "Pharmacogenomics working party (PGWP)" og det pædiatriske udvalg (PDCO) anbefaler PRAC, at der tilføjes en stærk advarsel i pkt. 4.4 i produktresuméet vedrørende tramadols metabolisme via CYP2D6 og anvendelsen hos børn i postoperative situationer og med kompromitteret vejrtrækningsfunktion. Da karakteriseringen af risiciene for afhængighed og abstinenssymptomer er blevet forbedret gennem evalueringen af den tilgængelige litteratur og overvågning efter markedsføring, bør pkt. 4.4 desuden opdateres. Gennemgangen af litteraturen afslørede nye oplysninger vedrørende tilstedeværelsen af tramadol i human mælk, og PRAC vurderede derfor, at oplysningerne i pkt. 4.6 vedrørende amning bør ændres. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

For bedre at afspejle risikoen for tolerance over for tramadol og de tilgængelige oplysninger om lægemiddelinteraktioner, bør pkt. 4.4 og 5.2 opdateres; det er i den forbindelse ikke nødvendigt at opdatere indlægssedlen, da de patientspecifikke oplysninger ikke er berørt af disse ændringer i produktresuméet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

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 det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder tramadol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktresuméet.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende tramadol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

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~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel tilføjes:

CYP2D6-metabolisme

Tramadol metaboliseres af leverenzymet CYP2D6. Hvis en patient helt eller delvist mangler dette enzym, kan der muligvis ikke opnås en tilstrækkelig smertestillende effekt. Estimerer indikerer, at op til 7 % af den kaukasiske population kan have denne mangel. Hvis patienten imidlertid er en såkaldt "ultrahurtig metabolizer", er der risiko for udvikling af <bivirkninger> af opioid toksicitet, selv ved almindeligt ordinerede doser. Almindelige symptomer på opioid toksicitet omfatter konfusion, søvnighed, overfladisk vejrtrækning, små pupiller, kvalme, opkastning, forstoppelse og appetitløshed. I svære tilfælde omfatter dette symptomer på cirkulatorisk og respiratorisk depression, som kan være livstruende og, i meget sjældne tilfælde, dødelig. Nedenfor er en liste over forekomsten af ultrahurtige metabolizere i forskellige populationer:

<u>Population</u>	<u>Forekomst (%)</u>
<u>Afrikansk / etiopisk</u>	<u>29 %</u>
<u>Afro-amerikansk</u>	<u>3,4-6,5 %</u>
<u>Asiatisk</u>	<u>1,2-2 %</u>
<u>Kaukasisk</u>	<u>3,6-6,5 %</u>
<u>Græsk</u>	<u>6,0 %</u>
<u>Ungarsk</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Nordeuropæisk</u>	<u>1-2 %</u>

Postoperativ anvendelse til børn

Der har været rapporter i den offentliggjorte litteratur om, at tramadol givet postoperativt til børn efter tonsillektomi og / eller adenoidektomi for obstruktiv søvnapnø har medført sjældne, men livstruende bivirkninger. Der bør udvises stor forsigtighed ved administration af tramadol til børn til lindring af postoperative smerter, og børnene bør overvåges nøje for symptomer på opioid toksicitet, herunder respirationsdepression.

Børn med kompromitteret vejrtrækningsfunktion

Tramadol frarådes hos børn, hvis vejrtrækningsfunktion kan være nedsat, herunder børn med neuromuskulære lidelser, svære kardielle eller respiratoriske sygdomme, øvre luftvejs- eller lungeinfektioner, multiple traumer eller omfattende operative indgreb. <Disse faktorer kan forværre symptomer på opioid toksicitet>.

Følgende afsnit i pkt. 4.4 bør ændres som følger:

~~Langvarig~~ Der kan udvikles tolerance, psykisk og fysisk afhængighed, især efter langvarig brug.

Følgende sætning tilføjes i pkt. 4.4:

Når en patient ikke længere har brug for behandling med tramadol, tilrådes det at nedtrappe dosis gradvist for at forhindre abstinenssymptomer.

Hvis følgende sætning fremgår af pkt. 4.4, bør den fjernes:

~~Tramadol har et lavt potentiale for afhængighed~~

- Punkt 4.6

Det følgende afsnit tilføjes eller ændres som følger:

Amning

Ca. 0,1 % af den maternelle dosis tramadol udskilles i human mælk. I tiden umiddelbart efter fødsel svarer dette ved en maternel daglig dosis på op til 400 mg oralt til en gennemsnitlig mængde tramadol indtaget af spædbørn, der ammes, på 3 % af den maternelle, vægtilpassede dosis. Derfor bør tramadol ikke anvendes under amning, eller også bør amningen afbrydes under behandlingen med tramadol. Afbrydelse af amning er normalt ikke nødvendigt efter en enkelt dosis tramadol.

- Punkt 5.2

Følgende afsnit ændres som følger:

[....]

Hæmningen af én eller begge typer isoenzymer (CYP3A4 og CYP2D6), der er involveret i biotransformationen af tramadol, kan påvirke plasmakoncentrationen af tramadol eller dets aktive metabolit. ~~Indtil videre er der ikke rapporteret om klinisk betydningsfulde interaktioner.~~

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Tramadol omdannes i leveren af et enzym. Nogle mennesker har en variation af dette enzym, og det kan påvirke mennesker på forskellige måder. Nogle mennesker opnår måske ikke nok smertelindring, mens andre har tilbøjelighed til at få alvorlige bivirkninger. Hvis du får en af følgende bivirkninger, skal du holde op med at tage medicinen og straks søge lægehjælp: langsom eller overfladisk vejrtrækning, forvirring, søvnighed, små pupiller, kvalme eller opkastning, forstoppelse, appetitløshed.

Børn og unge

Anvendelse hos børn med vejrtrækningsproblemer

Tramadol frarådes hos børn med vejrtrækningsproblemer, da symptomerne på tramadol-toksicitet kan forværres hos disse børn.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Amning

Tramadol udskilles i modermælk. Derfor bør du ikke tage <produkt navn> mere end én gang under amningen, eller også bør du stoppe med at amme, hvis du tager <produkt navn> mere end én gang.

- Punkt 3

Hvis du holder op med at tage tramadol:

Du må ikke stoppe pludseligt med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du ønsker at stoppe med at tage lægemidlet, skal du først tale med lægen om det, især hvis du har taget det i lang tid. Lægen vil fortælle dig, hvornår og hvordan du skal stoppe med at tage det, og det kan være, at du skal reducere dosis gradvist for at mindske risikoen for at udvikle unødvendige bivirkninger (abstinenssymptomer).

[.....]

- Afsnit 2 eller afsnit 4

Eventuelle udsagn om, at tramadol har et lavt potentiale for at udvikle afhængighed, som f.eks. det følgende udsagn eller lignende, bør fjernes:

~~Hvis [XX] tages over længere tid, kan der udvikles afhængighed; risikoen er dog meget lav.~~

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde i januar 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12. marts 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. maj 2018