

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tramadol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de bestudering van gegevens uit literatuuronderzoek en rekening houdend met de door de werkgroep Farmacogenetica (PGWP) en het Comité Pediatrie (PDCO) verstrekte gegevens doet het PRAC de aanbeveling om in rubriek 4.4 van de SPC een krachtige waarschuwing op te nemen over het metabolisme van tramadol via CYP2D6 en over het gebruik ervan bij kinderen in een postoperatieve setting en met een verstoorde ademhalingsfunctie. Aangezien de risico's op afhankelijkheid en ontwenningssverschijnselen door middel van de beoordeling van de beschikbare literatuur en postmarketingssurveillance beter gekarakteriseerd zijn, dient rubriek 4.4 van de SPC ook dienovereenkomstig te worden bijgewerkt. Aangezien uit de literatuur nieuwe informatie naar voren kwam met betrekking tot de aanwezigheid van tramadol in melk voor zuigelingen, was het PRAC van oordeel dat de informatie in rubriek 4.6 met betrekking tot borstvoeding moet worden gewijzigd. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

Om het risico op tolerantie voor tramadol en de beschikbare informatie over interacties van tramadol met andere geneesmiddelen beter weer te geven, moeten de respectieve rubrieken 4.4 en 5.2 worden bijgewerkt; de bijsluiter hoeft in dit opzicht niet te worden aangepast, aangezien deze wijzigingen in de SPC niet van invloed zijn op patiëntspecifieke informatie.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tramadol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tramadol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die tramadol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

CYP2D6-metabolisme

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dit enzym heeft of dit enzym helemaal niet heeft, wordt mogelijk geen toereikend analgetisch effect bereikt. Schattingen wijzen erop dat dit tekort mogelijk optreedt bij maximaal 7 % van de Kaukasische populatie. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van <bijwerkingen> van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses.

Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn onder andere verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, vernauwde pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden van circulatie- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn. Schattingen van prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

<u>Populatie</u>	<u>Prevalentiepercentage</u>
<u>Afrikaans/Ethiopisch</u>	<u>29 %</u>
<u>Afrikaans-Amerikaans</u>	<u>3,4 % tot 6,5 %</u>
<u>Aziatisch</u>	<u>1,2 % tot 2 %</u>
<u>Kaukasisch</u>	<u>3,6 % tot 6,5 %</u>
<u>Grieks</u>	<u>6,0 %</u>
<u>Hongaars</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Noord-Europees</u>	<u>1 % tot 2 %</u>

Postoperatief gebruik bij kinderen

Er wordt in de gepubliceerde literatuur gemeld dat tramadol, wanneer postoperatief toegediend bij kinderen na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, tot zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen leidde. Uiterste voorzichtigheid is geboden wanneer tramadol aan kinderen wordt toegediend voor postoperatieve pijnbestrijding en er dient nauwlettend te worden gecontroleerd op symptomen van opioïde toxiciteit waaronder ademhalingsdepressie.

Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie

Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is, waaronder kinderen met neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, multipel trauma of uitgebreide chirurgische procedures. <Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren>.

De volgende zin in rubriek 4.4 dient te worden gewijzigd zoals aangegeven:

~~Bij langdurig gebruik~~ Er kunnen tolerantie, psychische en lichamelijke afhankelijkheid optreden, vooral na langdurig gebruik.

De volgende zin dient te worden toegevoegd in rubriek 4.4:

Wanneer een patiënt niet meer met tramadol hoeft te worden behandeld, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om onthoudingsverschijnselen te voorkomen.

Waar van toepassing, dient de volgende zin in rubriek 4.4 te worden verwijderd zoals aangegeven:

~~Tramadol heeft een laag afhankelijkheidspotentieel~~

- Rubriek 4.6

De volgende alinea dient te worden toegevoegd of gewijzigd zoals aangegeven:

Borstvoeding

Ongeveer 0,1 % van de maternale dosis tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk. In de onmiddellijke post-partumperiode komt de gemiddelde hoeveelheid tramadol die borstgevoede zuigelingen binnenkrijgen, bij een maternale orale dagelijks dosering tot 400 mg, overeen met 3 % van de maternale dosis op basis van lichaamsgewicht. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is meestal niet nodig na een enkelvoudige dosis tramadol.

- Rubriek 5.2

De volgende alinea dient te worden gewijzigd zoals aangegeven:

[....]

De remming van één of beide soorten iso-enzymen CYP3A4 en CYP2D6 die een rol spelen bij de biotransformatie van tramadol kan van invloed zijn op de plasmaconcentratie van tramadol of de actieve metaboliet ervan. ~~Er zijn tot nu toe geen klinisch relevante interacties gemeld.~~

Bijsluiter

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Tramadol wordt in de lever door een enzym omgezet. Sommige mensen hebben een variatie van dit enzym en dit kan op verschillende manieren van invloed zijn. Bij sommige mensen kan de pijnverlichting onvoldoende zijn, terwijl bij anderen eerder sprake is van ernstige bijwerkingen. Als u een of meer van de volgende verschijnselen opmerkt, moet u stoppen met innemen van het geneesmiddel en onmiddellijk een arts raadplegen: trage of oppervlakkige ademhaling, verwardheid, slaperigheid, vernauwde pupillen, misselijkheid of braken, verstopping (obstipatie) en gebrek aan eetlust.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Gebruik bij kinderen met ademhalingsproblemen

Tramadol wordt niet aanbevolen bij kinderen met ademhalingsproblemen, aangezien de verschijnselen van tramadolvergiftiging bij deze kinderen ernstiger kunnen zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding

Tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Om deze reden mag u <productnaam> tijdens het geven van borstvoeding niet meer dan één keer innemen of, als u <productnaam> meer dan één keer inneemt, dient u te stoppen met het geven van borstvoeding.

- Rubriek 3

Als u stopt met het innemen van dit middel:

Stop niet plotseling met het innemen van het geneesmiddel tenzij uw arts zegt dat u dit moet doen. Als u wilt stoppen met het innemen van dit geneesmiddel, bespreek dat dan eerst met uw arts, vooral als u het middel langdurig hebt gebruikt. Uw arts zal u vertellen wanneer en hoe u kunt stoppen, bijvoorbeeld door de dosis geleidelijk te verlagen om de kans op het ontstaan van onnodige bijwerkingen (onthoudingsverschijnselen) te verkleinen.
[.....]

- Rubriek 2 of rubriek 4

Waar van toepassing, dient iedere opmerking met betrekking tot het lage afhankelijkheidspotentieel van tramadol, zoals de volgende opmerking of een vergelijkbare opmerking, te worden verwijderd:

~~Bij langdurig gebruik van [XX] kan afhankelijkheid optreden, hoewel het risico zeer klein is.~~

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	12 maart 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 mei 2018