

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for tramadol, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på evalueringen av data tilgjengelig fra litteratur, og tatt i betraktning tilbakemeldingene fra Pharmacogenomics working party (PGWP) og Paediatric Committee (PDCO), anbefaler PRAC tilføyelse av en sterk advarsel i del 4.4 av SmPC om metabolismen for tramadol via CYP2D6, samt for dets bruk med barn i post-operative omgivelser, og med kompromittert respirasjonsfunksjon. I tillegg, ettersom risikoene for avhengighet og abstinenssymptomer har blitt bedre karakteriserte gjennom evalueringen av den tilgjengelige litteraturen og post-markedsføring oppsyn, bør del 4.4 av SmPC oppdateres i samsvar med dette. Ettersom det kom frem ny informasjon fra litteraturen med hensyn til tramadol i melk til ammende spedbarn, anså PRAC at informasjonen i del 4.6 angående brysternæring bør korrigeres. Pakningsvedlegget oppdateres tilsvarende.

For en bedre avspeiling av risikoen for toleranse til tramadol og om informasjonen tilgjengelig på legemiddel-legemiddel-interaksjoner for tramadol, bør del 4.4 og 5.2 oppdateres. Ingen oppdateringer av pakningsvedlegget er nødvendig i denne sammenhengen, ettersom pasient-spesifikk informasjon ikke påvirkes av disse endringene i SmPC.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for tramadol, mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for ett eller flere legemidler som inneholder tramadol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh har kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for produkter som omfattes av denne periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder tramadol nå er godkjent i EU eller er gjenstand for fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at de aktuelle medlemsstatene og søkere/innehavere av markedsføringstillatelsene tar hensyn til dette CMDh-vedtaket.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle delene i produktinformasjonen (ny tekst understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreknet)

Preparatomtale

- Avsnitt 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Metabolisering via CYP2D6

Tramadol metaboliseres via leverenzymet CYP2D6. Hvis en pasient helt eller delvis mangler dette enzymet vil man ikke oppnå tilstrekkelig analgetisk effekt. Estimerer tyder på at opp til 7 % av den kaukasiske populasjonen kan ha denne mangelen. Hvis en pasient derimot har ultrarask legemiddelmetabolisme er det økt risiko for å få <bivirkninger> forbundet med opioidtoksisitet, selv ved vanlige doser.

Vanlige symptomer på opioidtoksisitet omfatter forvirring, søvnighet, overfladisk pust, små pupiller, kvalme, oppkast, konstipasjon og manglende appetitt. I alvorlige tilfeller kan dette omfatte symptomer på sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon, som kan være livstruende og i svært sjeldne tilfeller fatalt.

Den estimerte forekomsten av ultrarask legemiddelmetabolisme i ulike befolkningsgrupper er oppsummert nedenfor:

<u>Populasjon</u>	<u>Forekomst i %</u>
<u>Afrikansk/etiopisk</u>	<u>29 %</u>
<u>Afrikansk-amerikansk</u>	<u>3.4 % til 6.5 %</u>
<u>Asiatisk</u>	<u>1,2 % til 2 %</u>
<u>Kaukasisk</u>	<u>3.6 % til 6.5 %</u>
<u>Gresk</u>	<u>6.0 %</u>
<u>Ungarsk</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Nordeuropeisk</u>	<u>1 % til 2 %</u>

Postoperativ bruk hos barn

I publisert litteratur er det rapportert at tramadol gitt postoperativt til barn etter tonsillektomi og/eller adenoidektomi ved obstruktiv søvnapné syndrom, har ført til sjeldne, men livstruende uønskede hendelser. Stor forsiktighet bør utvises ved administrering av tramadol til barn for postoperativ smertelindring, og bør følges opp nøye med hensyn på symptomer på opioidtoksisitet, inkludert respirasjonsdepresjon.

Barn med nedsatt lungefunksjon

Tramadol anbefales ikke til bruk hos barn med nedsatt lungefunksjon, inkludert ved neuromuskulære lidelser, alvorlige hjerte- eller lungelidelser, infeksjoner i de øvre luftveiene eller i lungene, multiple traumer eller omfattende kirurgiske inngrep. <Disse faktorene kan forverre symptomene på opioidtoksisitet>.

Følgende frase fra del 4.4 bør korrigeres som detaljert:

Om lang tids bruk Toleranse, psykisk og fysisk avhengighet kan utvikles, spesielt ved langtidsbruk.

Følgende frase bør legges til i del 4.4:

Når en pasient ikke lenger har behov for behandling med tramadol bør dosen gradvis trappes ned for å unngå abstinenssymptomer.

Der det er angitt bør følgende frase fra del 4.4 fjernes som detaljert:

Tramadol har et lavt avhengighetspotensiale

- Avsnitt 4.6

Følgende avsnitt bør legges til eller korrigeres som detaljert:

Amming

Ca. 0,1 % av tramadoldosen skilles ut i morsmelk hos mennesker. I den umiddelbare postpartumperioden tilsvarer dette en gjennomsnittlig mengde tramadol inntatt av spedbarn som ammes på 3 % av morens vektjusterte dose, ved orale daglige doser på inntil 400 mg. Av denne grunnen bør tramadol ikke brukes under amming, eller alternativt, bør amming stoppes under behandling med tramadol. Ved én enkelt dose av tramadol er avbrytelse av ammingen vanligvis ikke nødvendig.

- Del 5.2

Følgende avsnitt bør korrigeres som detaljert:

[....]

Hemming av én eller begge typene isoenzymene CYP3A4 og CYP2D6 involvert i biotransformasjonen av tramadol kan påvirke plasmakonsentrasjonen av tramadol ellers dets aktive metabolitt. ~~Per i dag er det ikke rapportert om klinisk relevante interaksjoner.~~

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Advarsler og forholdsregler:

Tramadol omdannes av et enzym i leveren. Visse mennesker har en variant av dette enzymet, som kan påvirke mennesker på forskjellige måter. Noen mennesker kanskje ikke oppnår nok smertelindring, mens andre mennesker har større sannsynlighet for å få alvorlige bivirkninger. Hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene skal du avbryte behandlingen med dette legemidlet og søke medisinsk hjelp umiddelbart: langsom eller overfladisk pust, forvirring, søvnighet, små pupiller, kvalme, oppkast, forstoppelse, manglende appetitt.

Barn og ungdom

Bruk hos barn med pusteproblemer

Tramadol anbefales ikke til barn med pusteproblemer da symptomene på tramadolforgiftning kan bli verre hos disse barna.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amming

Tramadol skilles ut i morsmelk. Av denne grunn bør du ikke ta <legemidlets navn> mer enn én gang under amming, eller alternativt, hvis du tar <legemidlets navn> mer enn én gang, bør du avslutte ammingen.

- Del 3

Dersom du avbryter behandling med tramadol:

Du bør ikke plutselig slutte å ta dette legemidlet med mindre legen din sier at du kan gjøre det. Dersom du ønsker å slutte å ta medisinen din, må du diskutere det med legen din først, spesielt hvis du har tatt legemidlet over lengre tid. Legen din vil fortelle deg om når og hvordan du skal avslutte behandlingen. Det kan f.eks. være at du gradvis må senke dosen for å unngå at du utvikler unødvendige bivirkninger (abstinenssymptomer).

[.....]

- Del 2 eller Del 4

Hvor det finnes, bør enhver erklæring om at tramadol har et lavt avhengighetspotensiale, som følgende eller lignende, fjernes:

~~Hvis [XX] tas over en lang tidsperiode, kan avhengighet inntreffe, selv om risikoen er svært lav.~~

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Vedtakelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møte januar 2018
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	12. mars 2018
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11. mai 2018