

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena)
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för paracetamol/tramadol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på tillgängliga fallrapporter efter marknadsintroduktionen samt data från litteraturen om risken för beroende/läkemedelsmissbruk, och med hänsyn till befintliga varningar i produktinformation för andra opioidinnehållande läkemedel (särskilt tramadol, en av substanserna i denna kombination), är det motiverat att uppdatera avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8 i produktresumén för att lyfta fram risken för att utveckla beroende/ läkemedelsmissbruk, genom att lägga till negativa konsekvenser av opioidbrukssyndrom samt identifierade riskfaktorer, detta i enlighet med vad som redan implementerats för andra opioider.

Baserat på tillgängliga data från litteraturen om interaktionen mellan opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin), och med hänsyn till befintliga varningar i produktinformation för andra opioidinnehållande läkemedel, är det motiverat att uppdatera avsnitt 4.5 i produktresumén för att återspegla interaktionen med gabapentinoider.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för paracetamol/tramadol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller paracetamol/tramadol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

1) Uppdateringar för att förstärka varningarna för risken att utveckla läkemedelsberoende/läkemedelsmissbruk;

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

Administreringssätt

...

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med [läkemedlets namn] påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

- Avsnitt 4.4

En varning ska ändras enligt följande (befintlig ordalydelse för den berörda varningen ska om lämpligt ersättas med följande stycke):

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom [läkemedlets namn]. Upprepad användning av [läkemedlets namn] kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [läkemedlets namn] kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på substansbrukssyndrom (inklusive alkoholbrukssyndrom), hos nuvarande tobaksanvändare samt hos patienter med anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med [läkemedlets namn] påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. alltför tidiga förfrågningar om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.

- Avsnitt 4.8

Följande stycke ska läggas till under biverningstabellen eller beskrivning av biverkningar enligt följande:

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av [läkemedlets namn] kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Befintlig ordalydelse för den berörda varningen ska om lämpligt ersättas med följande understruken text i fetstil.

Varningar och försiktighet

Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller tramadol som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av smärtlindrande opioidläkemedel kan leda till att dess effekt minskar (du blir tillvand, något som kallas tolerans). Upprepad användning av [läkemedlets namn] kan också leda till beroende och missbruk, vilket kan leda till livshotande överdosering. Risken för dessa biverkningar kan öka vid högre dos och mer långvarig användning.

Beroende eller missbruk kan innebära att du känner att du inte längre har kontroll över hur mycket läkemedel du behöver ta och hur ofta du behöver ta det.

Risken för beroende eller missbruk varierar från person till person. Du kan löpa större risk för beroende eller missbruk av [läkemedlets namn] om:

- **Du eller någon i din familj någon gång har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger ("missbruk").**
- **Du är rökare.**
- **Du någon gång har haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller personlighetsstörning) eller om du har behandlats av en psykiater för andra psykiska sjukdomar.**

Om du märker något av följande tecken när du tar [läkemedlets namn] kan det vara ett tecken på att du har blivit beroende:

- **Du behöver ta läkemedlet under längre tid än vad läkaren har ordinerat**
- **Du behöver ta mer än den rekommenderade dosen**
- **Du använder läkemedlet av andra skäl än de läkaren ordinerat, t.ex. för att "känna dig lugn" eller "få hjälp att sova"**
- **Du har gjort upprepade, misslyckade försök att sluta eller få kontroll över läkemedelsanvändningen**
- **När du slutar att ta läkemedlet kan du känna dig sjuk och mår bättre när du tar läkemedlet igen ("utsättningssymtom")**

Om du märker några av dessa tecken ska du tala med läkare för att diskutera den bästa behandlingsvägen för dig, samt när det är lämpligt att sluta och hur du ska sluta på ett säkert sätt (se avsnitt 3, Om du slutar att ta [läkemedlets namn]).

- Avsnitt 3

<<Ta> <Använd> alltid detta läkemedel enligt läkarens <eller apotekspersonalens> anvisningar. Rådfråga läkare <eller apotekspersonal> om du är osäker.>

Innan du påbörjar behandlingen och regelbundet under behandlingen kommer läkaren att diskutera med dig vad du kan förvänta dig av användningen av [läkemedlets namn], när och hur länge du behöver ta det, när du ska kontakta läkare och när du behöver sluta med behandlingen (se även avsnitt 2).

- Avsnitt 5

Ska läggas till direkt under meningen "Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn."

Förvara detta läkemedel i ett låst och säkert förvaringsutrymme, där andra personer inte kan komma åt det. Det kan orsaka allvarlig skada och vara dödligt för personer som inte har förskrivits läkemedlet.

2) Uppdateringar för att lägga till interaktionen med gabapentinoider;

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

En interaktion ska läggas till enligt följande. Om en identisk ordalydelse redan finns i SmPC avsnitt 4.5 som "samtidig användning av < läkemedlet > och [...] kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall.", kan ny föreslagen text (dvs. "gabapentinoider (gabapentin och pregabalin)") läggas till i det befintliga stycket. Om en identisk ordalydelse som i tidigare stycke inte redan finns i SmPC avsnitt 4.5, kan nytt förslaget stycke läggas till direkt efter befintlig varning avseende interaktion med andra centralt verkande läkemedel som kan potentiella effekterna på centrala nervsystemet (dvs. direkt efter "vid samtidig administrering av < läkemedlet > och andra centralt verkande läkemedel, inklusive alkohol, bör en möjlig förstärkning av effekterna på centrala nervsystemet (CNS) tas i beaktande (se avsnitt 4.8).").

Samtidig administrering av < läkemedlet > och andra centraldämpande läkemedel, [...] och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall.

Bipacksedel

- Avsnitt 2.

Ska läggas till i existerande punktlista i avsnitt "Andra läkemedel och < läkemedlet > (t.ex. med underrubrik "Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel" (eller liknande) eller "Risken för biverkningar ökar om du använder" (eller liknande).)

Andra läkemedel och [läkemedlets namn]

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel

- **Gabapentin eller pregabalin för att behandla epilepsi eller smärta orsakad av nervskada (neuropatisk smärta)**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Mars 2024 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	05/05/2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	04/07/2024