

## **Bilaga I**

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande  
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 tramadol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på genomgången av uppgifter från litteraturen och efter att ha beaktat inläggen från PGWP (Pharmacogenomics working party) och pediatrika kommittén (PDCO) rekommenderar PRAC tillägg av en stark varning i avsnitt 4.4 i produktresumén om metabolismen av tramadol via CYP2D6, samt om dess användning hos barn i en postoperativ situation och med nedsatt andningsfunktion. Eftersom riskerna för beroende och abstinenssymtom har karakteriserats bättre genom utvärdering av den tillgängliga litteraturen och övervakning efter godkännande för försäljning, bör dessutom avsnitt 4.4 i produktresumén uppdateras i enlighet med detta. Eftersom ny information har kommit fram från litteraturen vad gäller närvaron av tramadol i mjölken till ammade småbarn fann PRAC att informationen i avsnitt 4.6 om amning bör ändras. Bipacksedeln uppdateras i enlighet med detta.

För att bättre återspegla risken för tolerans mot tramadol och den tillgängliga informationen om läkemedelsinteraktioner med tramadol bör avsnitt 4.4 respektive 5.2 uppdateras; det är inte nödvändigt att uppdatera bipacksedeln i dessa avseenden eftersom patientspecifik information inte påverkas av dessa ändringar i produktresumén.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

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

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller tramadol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

## **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)

#### Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

##### CYP2D6-metabolism

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym kommer kanske inte en tillräcklig smärtstillande effekt att uppnås. Enligt uppskattningar kan upp till 7 procent av den kaukasiska populationen ha denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för <biverkningar> p.g.a. opioidtoxicitet även vid normalt förskrivna doser. Allmänna symtom på opioidtoxicitet inkluderar förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I svåra fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödliga. Uppskattningar av prevalens av ultrasnabba metaboliserare i olika populationer sammanfattas nedan:

<u>Population</u>	<u>Prevalens (%)</u>
<u>afrikaner/etiopier</u>	<u>29 %</u>
<u>afroamerikaner</u>	<u>3,4 % till 6,5 %</u>
<u>asiater</u>	<u>1,2 % till 2 %</u>
<u>kaukasier</u>	<u>3,6 % till 6,5 %</u>
<u>greker</u>	<u>6,0 %</u>
<u>ungrare</u>	<u>1,9 %</u>
<u>nordeuropéer</u>	<u>1 % till 2 %</u>

##### Postoperativ användning hos barn

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol, som givits postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar. Yttersta försiktighet ska iaktas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlindring och ska åtföljas av noggrann övervakning avseende symtom på opioidtoxicitet inklusive andningsdepression.

##### Barn med nedsatt andningsfunktion

Tramadol rekommenderas inte till barn som kan ha nedsatt andningsfunktion p.g.a. t.ex. neuromuskulära sjukdomar, svåra hjärt- eller andningstillstånd, infektioner i övre luftvägarna eller lungorna, multipelt trauma eller omfattande kirurgiska ingrepp. <Dessa faktorer kan förvärra symtomen på opioidtoxicitet>.

Följande fras i avsnitt 4.4 ska ändras enligt beskrivning:

Vid långvarig användning kan Tolerans, psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning.

Följande fras ska läggas till i avsnitt 4.4:

**När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenssymtom.**

Följande fras i avsnitt 4.4 ska i förekommande fall tas bort enligt beskrivning:

Tramadol har låg beroendepotential

- Avsnitt 4.6

Följande stycke ska läggas till eller ändras enligt beskrivning:

### **Amning**

**Cirka 0,1 procent av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjolk. Under den omedelbara post-partumperioden, för dagliga orala doser till modern på upp till 400 mg, motsvarar detta en genomsnittlig mängd tramadol på 3 procent av moderns viktjusterade dosering som intas av ammade spädbarn. Av denna anledning bör tramadol inte användas under amningstiden, eller som alternativ bör amningen avbrytas under behandling med tramadol. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen efter en enstaka dos av tramadol.**

- Avsnitt 5.2

Följande stycke ska ändras enligt beskrivning:

[....]

Hämning av en eller båda typerna av isoenzymerna CYP3A4 och CYP2D6 som ingår i tramadols metabolism kan påverka koncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit i plasma. ~~Hittills har inte kliniskt relevanta interaktioner rapporterats.~~

### **Bipacksedel**

- Avsnitt 2

### **Varningar och försiktighet**

**Tramadol omvandlas i levern av ett enzym. Vissa personer har en variation av detta enzym och det kan påverka olika personer på olika sätt. Vissa personer får kanske inte tillräcklig smärtlindring, medan andra löper större risk för allvarliga biverkningar. Om du får någon av följande biverkningar ska du sluta ta detta läkemedel och omedelbart uppsöka läkare: långsam eller ytlig andning, förvirring, sömnhet, små pupiller, illamående eller kräkningar, förstoppning, dålig aptit.**

### **Barn och ungdomar**

**Användning hos barn med andningsbesvär**

**Tramadol rekommenderas inte till barn med andningsbesvär eftersom symtomen på tramadolförgiftning kan vara värre hos dessa barn.**

#### **Graviditet och amning**

**Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.**

#### **Amning**

**Tramadol utsöndras i bröstmjölken. Du bör därför inte ta <produktnamn> mer än en enstaka gång under amning. Eller alternativt, om du tar <produktnamn> mer än en enstaka gång bör du sluta amma.**

- Avsnitt 3

**Om du slutar att ta tramadol:**

**Du bör inte plötsligt sluta ta detta läkemedel såvida inte din läkare säger till dig att göra det. Om du vill sluta ta ditt läkemedel ska du först diskutera det med läkaren, särskilt om du har tagit det under lång tid. Läkaren kommer att berätta för dig när och hur du kan sluta, vilket kan ske genom att gradvis sänka dosen för att minska risken för att utveckla onödiga biverkningar (abstinenssymtom).**

[.....]

- Avsnitt 2 eller avsnitt 4

Alla förekommande yttranden om att tramadol har låg beroendepotential, såsom följande eller liknande ska tas bort:

Om [XX] tas under lång tid kan beroende uppstå, även om risken är mycket liten.

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Januari 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	12 mars 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11 maj 2018