

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 tramadol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med tanke på tillgängliga data om risken för läkemedelsberoende/läkemedelsmissbruk från litteraturen och spontana rapporter, samt befintliga varningar i annan produktinformation om opioidinnehållande produkter, anser PRAC att en uppdatering av avsnitten 4.2, 4.4 och 4.8 i produktsammanfattningen är motiverad för att förstärka varningarna om risken för läkemedelsberoende/läkemedelsmissbruk genom att lägga till negativa konsekvenser av opioidbrukssyndrom och riskfaktorer identifierade i enlighet med formuleringar som redan implementerats för andra opioider.

Med tanke på tillgängliga data om interaktionen mellan opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) från litteraturen, samt befintliga varningar i annan produktinformation för opioidinnehållande produkter, anser PRAC att en uppdatering av avsnitt 4.5 i produktsammanfattningen är motiverad för att ta upp interaktioner 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 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) 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 om risken för läkemedelsberoende/läkemedelsmissbruk,

Produktresumé

- **Avsnitt 4.2**

Administreringsätt

...

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

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

Avsnitt 4.4

Befintlig varning bör ändras på följande sätt (befintlig formulering om den berörda varningen bör ersättas med följande stycke när så är lämpligt):

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som [produktnamn]. Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [produktnamn] kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med [produktnamn] 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 tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare.

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

- Avsnitt 4.8

Följande stycke bör läggas till under tabellen som sammanfattar biverkningarna:

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av [produktnamn] 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 formulering om den berörda varningen bör ersättas, på lämpligt sätt, med följande text markerad som understruken text med fet stil.

Varningar och försiktighet

Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller tramadol som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av opioider kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du vänjer dig vid det, något som kallas tolerans). Upprepad användning av [produktnamn] kan också leda till beroende och missbruk, med risk för livshotande överdosering. Risken för dessa biverkningar kan öka med en högre dos och mer långvarig användning.

Beroende och missbruk kan innebära att du känner att du inte längre har kontroll över hur mycket läkemedel du behöver ta eller 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 [produktnamn] om:

- **du eller någon i din familj någon gång har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger ("missbruk")**
- **du röker**
- **du någon gång har haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller en personlighetsstörning) eller har behandlats av en psykiater för annan psykisk sjukdom.**

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

- **du behöver ta läkemedlet under en längre tid än vad läkaren har ordinerat**
- **du behöver ta mer än den rekommenderade dosen**
- **du använder läkemedlet av andra skäl än de läkaren har ordinerat, till exempel för att "känna dig lugn" eller för att 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 något 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 [produktnamn]).

- 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 [produktnamn], 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 på ett säkert ställe, 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 interaktioner med gabapentinoider,

Produktresumé

- Avsnitt 4.5

En interaktion bör läggas till enligt följande. Om identisk formulering redan finns med i SmPC avsnitt 4.5, som "Samtidig användning av < produktnamn > med [...] kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall", kan den nya föreslagna texten (dvs. "gabapentinoider (gabapentin och pregabalin)") läggas till i den befintliga meningen. Om identisk formulering som i föregående mening inte redan finns med i SmPC avsnitt 4.5, kan den nya föreslagna meningen, läggas till direkt efter eventuell befintlig formulering om interaktion med andra centralt verkande läkemedel som skulle kunna resultera i en potentiering av CNS-effekter (t.ex. direkt efter "Samtidig administrering av <produktnamn> och andra centraldämpande läkemedel, inklusive alkohol, kan potentierna effekterna på centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8))."

Samtidig användning av <produktnamn> med andra läkemedel som dämpar centrala nervsystemet [...] och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan resultera i andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller död.

Bipacksedel

- Avsnitt 2.

Ska läggas till i en befintlig punktlista (som t.ex. har underrubriken "Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel" (eller liknande) eller "Riskerna för biverkningar ökar om du tar" (eller liknande).), i avsnittet "Andra läkemedel och < produktnamn >".

Andra läkemedel och [produktnamn]

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 på grund av nervproblem (neuropatisk smärta)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Februari 2024 CMDh möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	7 april 2024
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	6 juni 2024