

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 veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tramadol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over het risico op drugsverslaving/drugsmisbruik uit de literatuur en spontane meldingen, en gezien de bestaande waarschuwingen in andere productinformaties van producten op basis van opioïden, is het PRAC van mening dat de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8 van de SPC moeten worden bijgewerkt om de waarschuwingen over het risico op drugsverslaving/drugsmisbruik te versterken door negatieve gevolgen van een stoornis in het gebruik van opioïden en geïdentificeerde risicofactoren toe te voegen in overeenstemming met formuleringen die reeds zijn geïmplementeerd voor andere opioïden.

Gezien de beschikbare gegevens over de interactie tussen opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) uit de literatuur, en gezien de bestaande waarschuwingen in andere productinformaties van producten op basis van opioïden, is het PRAC van mening dat rubriek 4.5 van de SPK moet worden bijgewerkt om interacties met gabapentinoïden weer te geven.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

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) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van nationaal goedgekeurde geneesmiddelen

Wijzigingen die moeten worden opgenomen in de relevante secties van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorhalen~~)

1.) Updates om de waarschuwingen over het risico van drugsverslaving/drugsmisbruik te versterken;

Samenvatting van producteigenschappen

- **Rubriek 4.2**

Wijze van toediening

...

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met [productnaam] wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met daarin opgenomen de duur van de behandeling en de behandeldoelen en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, of stopzetting moet worden overwogen en, indien nodig, of de dosering moet worden aangepast. Wanneer een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding dient de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Rubriek 4.4

De bestaande waarschuwing moet als volgt worden gewijzigd (de bestaande formulering van de betrokken waarschuwing moet in voorkomend geval worden vervangen door de volgende paragraaf):

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals [productnaam], kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioid use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot een OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [productnaam] kan leiden tot overdosering en/of de dood. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers of zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor de start van de behandeling met [productnaam] en tijdens de behandeling dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze symptomen optreden, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bv. te vroeg

aanvragen van een herhaalrecept). Dit omvat een beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.

- Rubriek 4.8

De volgende paragraaf moet worden toegevoegd aan de tabel met de samenvatting van de bijwerkingen:

Drugsverslaving

Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

- Rubriek 2

De bestaande tekst van de betrokken waarschuwing moet worden vervangen door de volgende tekst die vetgedrukt is en zo nodig wordt onderstreept.

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

Dit geneesmiddel bevat tramadol, dat behoort tot een groep sterke pijnstillers die opiaten worden genoemd. Herhaald gebruik van opiaten kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder goed gaat werken (u raakt eraan gewend; dit wordt ook wel tolerantie genoemd). Herhaald gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, wat kan leiden tot een levensbedreigende overdosis. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen bij een hogere dosis en een langere gebruiksduur.

Afhankelijkheid of verslaving kan u het gevoel geven dat u geen controle meer heeft over hoeveel medicijnen u moet innemen of hoe vaak u het moet innemen.

Het risico om afhankelijk of verslaafd te raken verschilt van persoon tot persoon. Het kan zijn dat u een groter risico loopt om afhankelijk te worden van of verslaafd te raken aan [productnaam] als:

- u of iemand in uw familie ooit alcohol, geneesmiddelen op recept of illegale drugs heeft misbruikt of eraan verslaafd bent/is geweest ("verslaving");

- u rookt;

- u ooit problemen met uw gemoedstoestand hebt gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere geestesziekten door een psychiater bent behandeld.

Als u een van de volgende verschijnselen opmerkt tijdens het gebruik van [productnaam], kan dit een teken zijn dat u afhankelijk of verslaafd bent geraakt:

- U moet het geneesmiddel langer innemen dan uw arts u heeft geadviseerd.

- U moet meer dan de aanbevolen dosis innemen.

- U gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld 'om kalm te blijven' of 'u te helpen slapen'.

- U heeft herhaaldelijke, mislukte pogingen ondernomen om te stoppen met het gebruik van het geneesmiddel of om het gebruik ervan onder controle te houden.

- Wanneer u stopt met het innemen van het geneesmiddel, voelt u zich onwel en u voelt zich beter als u het geneesmiddel weer inneemt ('ontwenningverschijnselen').

Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat voor u het beste behandelingstraject is. Daar hoort in ieder geval bij dat u bespreekt wanneer het juiste moment is om te stoppen en hoe u veilig kunt stoppen (zie rubriek 3, Als u stopt met het innemen van [productnaam]).

- Rubriek 3.

<Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts <of apotheker> u dat heeft verteld. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw <arts> <of> <apotheker>.>

Voordat u met de behandeling begint en op gezette tijden gedurende de behandeling zal uw arts met u bespreken wat u kunt verwachten van het gebruik van [productnaam], wanneer en hoe lang u het moet innemen, wanneer u contact moet opnemen met uw arts en wanneer u moet stoppen met het gebruik (zie ook rubriek 2).

- Rubriek 5.

Direct onder de zin "Houd dit geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen" moet het volgende worden toegevoegd:

Bewaar dit geneesmiddel op een veilige en goed afsluitbare plek, waar andere mensen er niet bij kunnen. Het kan ernstige schade toebrengen aan en dodelijk zijn voor mensen aan wie het niet is voorgeschreven.

2.) Updates om de interacties met gabapentinoïden toe te voegen;

- Samenvatting van producteigenschappen

- Rubriek 4.5

Een interactie moet als volgt worden toegevoegd. Indien in rubriek 4.5 van de SPK al dezelfde formulering is opgenomen als "Het gelijktijdig gebruik van < product > met [...], kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.", kan de nieuwe voorgestelde tekst (d.w.z. "gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline)") aan de bestaande zin worden toegevoegd. Indien in rubriek 4.5 van de SPK nog geen identieke formulering is opgenomen als in de vorige zin, kan de nieuwe voorgestelde zin worden toegevoegd direct na een bestaande formulering over de interactie met andere centraal werkende geneesmiddelen die kunnen leiden tot een versterking van de effecten van het CZS (bv. direct na "Bij gelijktijdig gebruik van < product > en andere centraal werkende geneesmiddelen, inclusief alcohol, dient een versterking van de effecten van het CZS in overweging te worden genomen (zie rubriek 4.8).").

Het gelijktijdig gebruik van <product> met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken [...] en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Toe te voegen aan een bestaande lijst met opsommingstekens in de rubriek 'Andere geneesmiddelen en < productnaam >' (bv. met de subkop "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker?" (of iets dergelijks) of "Het risico op bijwerkingen neemt toe als u dit geneesmiddel gebruikt" (of iets dergelijks).)

Andere geneesmiddelen en [naam van het product]

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- Gabapentine of pregabaline voor de behandeling van epilepsie of pijn als gevolg van zenuwproblemen (neuropathische pijn)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Februari 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	7 april 2024
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	6 juni 2024