

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

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

På bakgrunn av tilgjengelige data om risikoen for legemiddelavhengighet/legemiddelmisbruk fra litteraturen og spontane rapporter, og på bakgrunn av eksisterende advarsler i annen produktinformasjon om opioidholdige produkter, anser PRAC at en oppdatering av pkt. 4.2, 4.4 og 4.8 i preparatomtalen er berettiget for å forsterke advarslene om risikoen for legemiddelavhengighet/legemiddelmisbruk ved å legge til negative konsekvenser av problematisk opioidbruk og risikofaktorer identifisert i samsvar med ordlyden som allerede er innført for andre opioider.

På bakgrunn av tilgjengelige data om interaksjonen mellom opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) fra litteraturen, og på bakgrunn av eksisterende advarsler i annen produktinformasjon om opioidholdige legemidler, anser PRAC at en oppdatering av pkt. 4.5 i preparatomtalen er berettiget for å reflektere interaksjoner med gabapentinoider.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling er CMDh enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

Vedlegg II

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

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

1.) Oppdateringer for å forsterke advarslene om risikoen for legemiddelavhengighet/legemiddelmisbruk:

Preparatomtale

- **Pkt. 4.2**

Administrasjonsmåte

...

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med [legemidlets navn] skal legen og pasienten bli enige om en behandlingsstrategi, inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål, samt en plan for å avslutte behandlingen, i samsvar med retningslinjene for smertebehandling. Under behandling skal det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å vurdere behovet for videre behandling, vurdere seponering og å justere dosen om nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med tramadol, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forebygge abstinenssymptomer. I fravær av adekvat smertekontroll skal muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom vurderes (se pkt. 4.4).

Pkt. 4.4

Den eksisterende advarselen bør endres som følger (den eksisterende ordlyden i den relevante advarselen bør erstattes med følgende avsnitt, etter hva som passer):

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykisk avhengighet, og problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikle seg ved gjentatt administrasjon av opioider som [legemidlets navn]. Gjentatt bruk av [legemidlets navn] kan føre til problematisk opioidbruk (OUD). En høyere dose og lengere varighet av opioidbehandling kan øke risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av [legemidlets navn] kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk, eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetslidelser).

Før oppstart av behandling med [legemidlets navn] og under behandlingen skal man bli enig med pasienten om behandlingsmål og en seponeringsplan (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal pasienten også få informasjon om risikoene og tegnene på problematisk opioidbruk. Dersom disse tegnene oppstår skal pasientene rådes til å kontakte legen.

Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette inkluderer gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på OUD.

- Pkt. 4.8

Følgende avsnitt skal legges til under tabellen som oppsummerer bivirkninger:

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av [legemidlets navn] kan føre til legemiddelavhengighet, også ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og opioidbehandlingens varighet av (se pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2.

Eksisterende ordlyd for den relevante advarselen skal erstattes med følgende tekst uthevet med fet skrift og understreking, etter hva som passer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Toleranse og avhengighet

Dette legemidlet inneholder tramadol som er et opioidlegemiddel. Gjentatt bruk av opioider kan føre til at legemidlet blir mindre effektivt (du blir vant til det, noe som kalles toleranse). Gjentatt bruk av [legemidlets navn] kan også føre til avhengighet og misbruk, som kan resultere i livstruende overdosering. Risikoen for disse bivirkningene kan øke med en høyere dose og bruk over lengre tid.

Avhengighet kan gjøre att du føler at du ikke lenger har kontroll over hvor mye legemiddel du må bruke eller hvor ofte du må bruke det.

Risikoen for å bli avhengig varierer fra person til person. Du kan ha an større risiko for å bli avhengig av [legemidlets navn] dersom:

– du eller noen i familien noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte medisiner eller illegale rusmidler («avhengighet»).

– du røyker.

– du noen gang har hatt stemningsrelaterte plager (depresjon, angst eller en personlighetsforstyrrelse) eller er behandlet av en psykiater for andre psykiske lidelser.

Hvis du merker noen av følgende tegn mens du tar [legemidlets navn], kan det være et tegn på at du har blitt avhengig:

– Du må ta legemidlet lenger enn legen har rådet deg til

– Du må ta mer enn den anbefalte dosen

– Du bruker legemidlet av andre grunner enn det som er forskrevet, for eksempel for å «holde deg rolig» eller «hjelpe deg med å få sove»

– Du har flere ganger, uten å lykkes, prøvd å slutte med eller få kontroller over bruken av legemidlet

– Når du slutter å ta legemidlet, føler du deg uvel, og du føler deg bedre når du tar legemidlet igjen («abstinenseffekter»)

Dersom du merker noen av disse tegnene, skal du snakke med legen om den beste behandlingsveien for deg, inkludert når det passer å slutte og hvordan du skal slutte på en trygg måte (se avsnitt 3, Dersom du avbryter behandling med [legemidlets navn]).

- Avsnitt 3.

<Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen <eller apoteket> har fortalt deg. Kontakt <lege> <eller> <apotek> hvis du er usikker.>

Før du starter og regelmessig under behandlingen vil legen snakke med deg om hva du kan forvente fra bruken av [legemidlets navn], når og hvor lenge du trenger å ta det, når du skal kontakte legen og når du må slutte med det (se også avsnitt 2).

- Avsnitt 5.

Skal legges til rett under setningen «Oppbevares utilgjengelig for barn.»:

Oppbevar dette legemidlet på et trygt oppbevaringssted, der andre ikke kan få tilgang til. Det kan forårsake alvorlige skader og være dødelig for mennesker, når det ikke er foreskrevet for dem.

2.) Oppdateringer for å legge til interaksjoner med gabapentinoider:

– Preparatomtale

- Pkt. 4.5

En interaksjon bør legges til som følger. Hvis en identisk ordlyd allerede er inkludert i pkt. 4.5 i preparatomtalen som «Samtidig bruk av <legemidlets navn> med [...] kan føre til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, betydelig sedasjon, koma eller død.», kan den nye foreslåtte teksten (dvs. «gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)») legges til i den eksisterende setningen. Hvis en identisk ordlyd som i forrige setning ikke allerede inngår i pkt. 4.5 av preparatomtalen, kan den nye foreslåtte setningen legges til rett etter en eksisterende ordlyd om interaksjon med andre sentraltvirkende legemidler som kan føre til forsterkning av CNS-effekter (f.eks. rett etter «Ved samtidig bruk av <legemidlets navn> og andre sentraltvirkende legemidler, inkludert alkohol, bør forsterkning av CNS-effekter tas i betraktning (se pkt. 4.8.))»).

Samtidig bruk av <legemidlets navn> med ~~andre CNS-depressiva [...],~~ og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan føre til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, betydelig sedasjon, koma eller død.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2.

Skal legges til i en eksisterende punktliste i avsnittet «Andre legemidler og <legemidlets navn>» (f.eks. med underoverskriften «Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.» (eller lignende) eller «Risikoen for bivirkninger øker hvis du bruker» (eller lignende).)

Andre legemidler og [legemidlets navn]

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler

– Gabapentin eller pregabalin til behandling av epilepsi eller smerter grunnet nerveproblemer (nevropatisk smerte)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Februar 2024 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	7. april 2024
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	6. juni 2024