

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Tramadol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf der Grundlage der Überprüfung von Daten aus der Literatur und unter Berücksichtigung der Beiträge der Arbeitsgruppe für Pharmakogenomik (Pharmacogenomics Working Party, PgWP) und des Pädiatrieausschusses (Paediatric Committee, PDCO) empfiehlt der PRAC die Aufnahme eines deutlichen Warnhinweises in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zum Metabolismus von Tramadol über CYP2D6 und zu seiner Anwendung bei Kindern nach chirurgischen Eingriffen sowie mit eingeschränkter Atemfunktion. Da außerdem die Risiken für Abhängigkeits- und Entzugssymptome durch die Evaluierung der verfügbaren Literatur und der Überwachung nach der Zulassung besser beschrieben wurden, sollte Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entsprechend aktualisiert werden. Da aus der Literatur neue Daten in Bezug auf das Vorkommen von Tramadol in der Muttermilch für gestillte Säuglinge hervorgingen, war der PRAC der Auffassung, dass die in Abschnitt 4.6 enthaltenen Informationen bezüglich der Stillzeit abzuändern sind. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu ändern.

Um den Risiken der Entwicklung einer Toleranz gegenüber Tramadol und den verfügbaren Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen von Tramadol besser Rechnung zu tragen, sind die Abschnitte 4.4 bzw. 5.2 zu aktualisieren; die Packungsbeilage muss diesbezüglich nicht aktualisiert werden, da die patientenspezifischen Informationen von diesen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht betroffen sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tramadol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Tramadol enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Tramadol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sowie der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Stellungnahme der CMDh berücksichtigen.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

CYP2D6-vermittelter Metabolismus

Tramadol wird durch das Leberenzym CYP2D6 metabolisiert. Wenn ein Patient einen Mangel an diesem Enzym aufweist bzw. dieses Enzym beim Patienten vollständig fehlt, lässt sich unter Umständen keine ausreichende schmerzlindernde Wirkung erzielen. Laut Schätzungen weisen bis zu 7 % der kaukasischen Population diesen Mangel auf. Wenn der Patient jedoch ein ultraschneller Metabolisierer ist, besteht selbst bei häufig verschriebenen Dosen das Risiko für die Entwicklung von <Nebenwirkungen> einer Opioid-Toxizität. Allgemeine Symptome einer Opioid-Toxizität sind unter anderem Verwirrtheit, Somnolenz, flache Atmung, kleine Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Appetitmangel. In schweren Fällen können Symptome einer Kreislauf- und Atemdepression auftreten, die lebensbedrohlich und in sehr seltenen Fällen sogar tödlich sein können. Schätzungen der Prävalenz ultraschneller Metabolisierer in unterschiedlichen Populationen sind nachstehend zusammengefasst:

<u>Population</u>	<u>Prävalenz in %</u>
<u>Afrikanisch / Äthiopisch</u>	<u>29 %</u>
<u>Afroamerikanisch</u>	<u>3,4 % bis 6,5 %</u>
<u>Asiatisch</u>	<u>1,2 % bis 2 %</u>
<u>Kaukasisch</u>	<u>3,6 % bis 6,5 %</u>
<u>Griechisch</u>	<u>6,0 %</u>
<u>Ungarisch</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Nordeuropäisch</u>	<u>1 % bis 2 %</u>

Postoperative Anwendung bei Kindern

In der veröffentlichten Literatur wurde darüber berichtet, dass postoperativ angewendetes Tramadol bei Kindern nach einer Tonsillektomie und/oder Adenoidektomie wegen obstruktiver Schlafapnoe zu seltenen, aber lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen geführt hat. Wenn Tramadol Kindern zur postoperativen Schmerzlinderung verabreicht wird, sollte mit extremer Vorsicht vorgegangen werden, und es sollte eine engmaschige Überwachung auf Symptome einer Opioid-Toxizität, einschließlich Atemdepression, erfolgen.

Kinder mit eingeschränkter Atemfunktion

Tramadol wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen, deren Atemfunktion unter Umständen eingeschränkt ist, einschließlich bei neuromuskulären Störungen, schweren Herz- oder Atemwegserkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder der Lunge, multiplem Trauma oder extensiven chirurgischen Eingriffen. <Diese Faktoren können zu einer Verschlechterung der Symptome einer Opioid-Toxizität führen>.

Der folgende Satz von Abschnitt 4.4 ist wie angegeben abzuändern:

~~Bei langfristiger Anwendung können sich~~ Es können sich eine Toleranz sowie eine mentale und physische Abhängigkeit entwickeln, und zwar insbesondere nach langfristiger Anwendung.

Der folgende Satz ist in Abschnitt 4.4 aufzunehmen:

Wenn für einen Patienten die Therapie mit Tramadol nicht mehr erforderlich ist, ist es unter Umständen ratsam, die Dosis allmählich auszuschleichen, um Entzugssymptomen vorzubeugen.

Falls vorhanden, ist der folgende Satz wie folgt aus Abschnitt 4.4 zu streichen:

~~Tramadol besitzt ein geringes Potenzial für die Entwicklung einer Abhängigkeit~~

- Abschnitt 4.6

Der folgende Absatz ist wie folgt hinzuzufügen oder abzuändern:

Stillzeit

Ca. 0,1 % der an der Mutter verabreichten Tramadol-Dosis gehen in die Muttermilch über. Im Zeitraum unmittelbar nach der Geburt entspricht dies bei einer maternalen oralen Tagesdosis von bis zu 400 mg einer mittleren vom gestillten Säugling aufgenommenen Tramadol-Menge von 3 % der maternalen, an das Körpergewicht angepassten Dosierung. Tramadol sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden. Alternativ sollte während der Behandlung mit Tramadol nicht gestillt werden. Nach einer einmaligen Gabe von Tramadol ist es im Allgemeinen nicht notwendig, das Stillen zu unterbrechen.

- Abschnitt 5.2

Der folgende Absatz ist wie folgt abzuändern:

[....]

Die Hemmung einer oder beider Arten der Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6, die an der Biotransformation von Tramadol beteiligt sind, kann die Plasmakonzentration von Tramadol oder seinem aktiven Metaboliten beeinflussen. ~~Bisher wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen berichtet.~~

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Tramadol wird in der Leber über ein Enzym umgewandelt. Manche Personen weisen eine Modifikation dieses Enzyms auf, was unterschiedliche Auswirkungen haben kann. Manche Personen erreichen dadurch möglicherweise keine ausreichende Schmerzlinderung, bei anderen wiederum besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen. Wenn Sie bei sich eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht mehr einnehmen und müssen sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben: langsame oder flache Atmung, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, kleine Pupillen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Appetitmangel.

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Kindern mit Atemproblemen

Tramadol wird bei Kindern mit Atemproblemen nicht empfohlen, da sich die Symptome einer Tramadol-Toxizität bei diesen Kindern verschlimmern können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Stillzeit

Tramadol geht in die Muttermilch über. Aus diesem Grund sollten Sie <Bezeichnung des Arzneimittels> während der Stillzeit nicht mehr als einmal einnehmen; wenn Sie <Bezeichnung des Arzneimittels> hingegen mehr als einmal einnehmen, sollten Sie das Stillen unterbrechen.

- Abschnitt 3

Wenn Sie die Einnahme von Tramadol beenden:

Sie sollten dieses Arzneimittel nur dann abrupt absetzen, wenn Ihr Arzt Sie dazu anweist. Wenn Sie Ihr Arzneimittel absetzen möchten, besprechen Sie dies zuerst mit Ihrem Arzt: dies gilt insbesondere, wenn Sie es seit einer längeren Zeit einnehmen. Ihr Arzt wird Sie beraten, wann und wie Sie das Arzneimittel absetzen sollten; dies kann unter Umständen durch eine allmähliche Verringerung der Dosis erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit zu reduzieren, dass unnötige Nebenwirkungen (Entzugssymptome) auftreten.

[.....]

- Abschnitt 2 oder Abschnitt 4

Falls vorhanden, sind alle Hinweise darauf, dass Tramadol ein geringes Potenzial aufweist, zu einer Abhängigkeit zu führen, wie z. B. der folgende oder ähnliche Sätze, zu entfernen:

~~Wenn [XX] über einen längeren Zeitraum eingenommen wird, kann sich eine Abhängigkeit entwickeln, wenngleich die Wahrscheinlichkeit hierfür sehr gering ist.~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	12. März 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. Mai 2018