

## **Anhang I**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

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

In Anbetracht der verfügbaren Daten über das Risiko der Arzneimittelabhängigkeit/des Arzneimittelmissbrauchs aus der Literatur und aus Spontanmeldungen sowie in Anbetracht der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen zu opioidhaltigen Produkten ist der PRAC der Ansicht, dass eine Aktualisierung der Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation gerechtfertigt ist, um die Warnhinweise zum Risiko für Arzneimittelabhängigkeit/Arzneimittelmissbrauchs durch Hinzufügung der negativen Folgen des Opioidgebrauchs und der identifizierten Risikofaktoren in Übereinstimmung mit den bereits für andere Opiode implementierten Formulierungen zu verstärken.

In Anbetracht der in der Literatur verfügbaren Daten zur Wechselwirkung zwischen Opioiden und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) und der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen von opioidhaltigen Produkten ist der PRAC der Ansicht, dass eine Aktualisierung des Abschnitts 4.5 der Fachinformation gerechtfertigt ist, um Wechselwirkungen mit Gabapentinen aufzuzeigen.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung 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 {Wirkstoff bzw. Wirkstoffe gemäß EURD-Liste} der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis <des Arzneimittels, das><der Arzneimittel, die> {Wirkstoff bzw. Wirkstoffe gemäß EURD-Liste} <enthält><enthalten>, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen zu ändern.

## **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)

1.) Aktualisierungen zur Verstärkung der Warnungen vor dem Risiko der Drogenabhängigkeit/des Drogenmissbrauchs;

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- **Abschnitt 4.2**

Art der Anwendung

...

#### **Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung**

**Vor Beginn der Behandlung mit [Produktname] sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Tramadol nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).**

Abschnitt 4.4

*Die bestehende Warnung sollte wie folgt geändert werden (die bisherige Formulierung der betreffenden Warnung sollte gegebenenfalls durch den folgenden Absatz ersetzt werden):*

#### **Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)**

**Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie [Produktname] können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von [Produktname] kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von [Produktname] kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.**

**Vor Beginn der Behandlung mit [Produktname] und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.**

**Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folge Rezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.**

- Abschnitt 4.8

*Unter der Tabelle, in der die Nebenwirkungen zusammengefasst sind, sollte der folgende Absatz hinzugefügt werden:*

#### **Arzneimittelabhängigkeit**

**Die wiederholte Anwendung von [Produktname] kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2.

*Der bestehende Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte durch den folgenden fettgedruckten und gegebenenfalls unterstrichenen Text ersetzt werden.*

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

#### **Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht**

**Dieses Arzneimittel enthält Tramadol und ist ein Opioid-Arzneimittel. Die wiederholte Anwendung von Opioiden kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam wird (Sie gewöhnen sich daran, was als Toleranz bezeichnet wird). Die wiederholte Anwendung von [Produktname] kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was eine lebensbedrohliche Überdosierung zur Folge haben kann. Das Risiko dieser Nebenwirkungen kann mit einer höheren Dosis und einer längeren Anwendungsdauer steigen.**

**Abhängigkeit oder Sucht können dazu führen, dass Sie das Gefühl haben, nicht mehr kontrollieren zu können, wie viel von dem Arzneimittel Sie anwenden oder wie oft Sie es anwenden. Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Sie können ein größeres Risiko haben, von [Produktname] abhängig oder süchtig zu werden, wenn:**

**- Sie oder ein Familienmitglied schon einmal Alkohol, verschreibungspflichtige Medikamente oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).**

**- Sie Raucher sind.**

**- Sie schon einmal psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder Persönlichkeitsstörung) oder wegen einer anderen psychischen Erkrankung von einem Psychiater behandelt worden sind.**

**Wenn Sie während der Anwendung von [Produktname] eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind:**

**- Sie wenden das Arzneimittel länger an als von Ihrem Arzt empfohlen.**

**- Sie wenden mehr als die empfohlene Dosis an.**

**- Sie wenden das Arzneimittel aus anderen Gründen an, als den Gründen wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B. „um ruhig zu bleiben“ oder „um zu schlafen“.**

**- Sie haben mehrere erfolglose Versuche unternommen, die Anwendung des Arzneimittels zu beenden oder zu kontrollieren.**

**- Wenn Sie das Arzneimittel nicht anwenden, fühlen Sie sich unwohl und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder anwenden („Entzugserscheinungen“).**

**Wenn Sie eines oder mehrere dieser Anzeichen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, um den besten Behandlungsweg für Sie zu besprechen, einschließlich der Frage, wann es am besten ist, die Anwendung zu beenden und wie Sie die Anwendung sicher beenden können (siehe Abschnitt 3, Beendigung der Anwendung von [Produktname]).**

- Abschnitt 3.

<Die <Einnahme> <Anwendung> dieses Arzneimittels muss immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes <oder Apothekers> erfolgen. Fragen Sie Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker>, wenn Sie sich nicht sicher sind.>

**Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung mit Ihnen besprechen, was Sie von der Anwendung von [Produktname] erwarten können, wann und wie lange Sie es anwenden müssen, wann Sie sich an Ihren Arzt wenden sollen und wann Sie die Anwendung beenden müssen (siehe auch Abschnitt 2).**

- Abschnitt 5.

Direkt unter dem Satz „Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.“ hinzufügen:

**Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem abgeschlossenen und sicheren Ort auf, an dem keine anderen Personen Zugriff darauf haben. Es kann bei Personen, denen es nicht verschrieben wurde, schweren Schaden verursachen und zum Tod führen.**

2.) Aktualisierungen zur Ergänzung der Wechselwirkungen mit Gabapentinoiden;

#### **- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.5

*Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden. Wenn der gleiche Wortlaut bereits in Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthalten ist: „Die gleichzeitige Anwendung von < Produkt > mit [...], kann zu Atemdepression, Hypotonie, tiefer Sedierung, Koma oder Tod führen.“, kann der neue vorgeschlagene Text (d. h. „Gabapentinoide [Gabapentin und Pregabalin]“) dem bestehenden Satz hinzugefügt werden. Wenn der gleiche Wortlaut wie im vorhergehenden Satz nicht bereits in Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthalten ist, kann der neue vorgeschlagene Satz direkt nach dem bestehenden Wortlaut über Wechselwirkungen mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln, durch die die ZNS-Wirkungen verstärkt werden könnten, eingefügt werden (z. B. direkt nach „Bei gleichzeitiger Anwendung von < Produkt > und anderen zentral wirkenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, sollte eine Verstärkung der ZNS-Wirkungen berücksichtigt werden [siehe Abschnitt 4.8].“).*

**Die gleichzeitige Anwendung von <Produkt> und anderen Depressiva des zentralen Nervensystems [...] und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.**

## Packungsbeilage

- Abschnitt 2.

*Hinzufügung zu einer bestehenden Aufzählung im Abschnitt „Andere Arzneimittel und < Produktname >“ (z. B. mit der Unterüberschrift „Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen“ [oder ähnlich] oder „Das Risiko von Nebenwirkungen ist erhöht, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen“ [oder ähnlich].)*

Andere Arzneimittel und [Produktname]

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen

**- Gabapentin oder Pregabalin zur Behandlung von Epilepsie oder Schmerzen aufgrund von Nervenproblemen (neuropathische Schmerzen)**

**Anhang III**  
**Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Februar 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	7. April 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. Juni 2024