

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tramadol er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af tilgængelige data om **central søvnapnø (CSA)** fra spontane rapporter og relevant litteratur vurderede PRAC, at en årsagssammenhæng mellem lægemidler indeholdende tramadol og risikoen for central søvnapnø i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for produkter, der indeholder tramadol, bør ændres i overensstemmelse hermed. **(Denne opdatering er nødvendig for MAH'er, der ikke har lignende formuleringer (SmPC og PIL)).**

På baggrund af tilgængelige data om **binyrebarkinsufficiens** fra ikke-kliniske og kliniske studier betragtede PRAC, at en årsagssammenhæng mellem brug af tramadol og "binyrebarkinsufficiens" i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede dermed, at produktinformationen for tramadol, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I betragtning af dokumentationen for **hikke** fra relevante spontane rapporter og data fra litteratur, inklusive tilfælde med positiv dechallenge, betragtede PRAC, at en årsagssammenhæng mellem brug af tramadol og hikke i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for tramadol bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tramadol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder tramadol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende tramadol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler
<Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)>

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Det skal overvejes at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.

- Pkt. 4.4

Binyrebarkinsufficiens

Opioidanalgetika kan sommetider forårsage reversibel binyrebarkinsufficiens, som kræver monitorering og substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symptomerne på akut eller kronisk binyrebarkinsufficiens kan omfatte f.eks. svære mavesmerter, kvalme og opkastning, lavt blodtryk, voldsom træthed, nedsat appetit og vægttab.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under Systemorganklassen Luftveje, thorax og mediastinum med **ikke kendt hyppighed: hikke**

Indlægsseddel

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at <tage> <bruge> [Lægemiddelnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

[Lægemiddelnavn] kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser såsom søvnapnø (pauser i vejrtrækningen under søvn) og søvnrelateret hypoxæmi (lavt iltniveau i blodet).

Symptomerne kan inkludere pauser i vejrtrækningen under søvn, natlige opvågninger på grund af åndenød, problemer med at sove igennem eller overdreven døsighed i løbet af dagen. Kontakt lægen hvis du eller en anden observerer disse symptomer. Din læge kan overveje at nedsætte din dosis.

Kontakt lægen<,> <eller> <apotekspersonalet> <eller sygeplejersken>, hvis du oplever nogen af følgende symptomer når du <tager> <bruger> X:

[...]

Voldsom træthed, appetitløshed, svære mavesmerter, kvalme, opkastning eller lavt blodtryk. Dette kan være tegn på binyrebarkinsufficiens (lave kortisolniveauer). Kontakt lægen, hvis du får disse symptomer. Din læge vil beslutte, om du har brug for hormontilskud.

- Punkt 4. Bivirkninger

Følgende bivirkning skal tilføjes:

Ikke kendt: hikke

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde Januar 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	14/03/2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	13/05/2021