

## **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:

Angesichts der Datenlage zu **zentraler Schlafapnoe (ZSA)** aus Spontanberichten und einschlägiger Literatur war der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimitteln, die Tramadol enthalten, und dem Risiko einer zentralen Schlafapnoe zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Daher kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Tramadol enthalten, entsprechend geändert werden sollte. **(Diese Aktualisierung wird für Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen benötigt, die keinen ähnlichen Wortlaut haben (Fachinformation und Packungsbeilage)).**

Angesichts der Datenlage zu **Nebenniereninsuffizienz** aus nicht klinischen und klinischen Studien war der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Tramadol und „Nebenniereninsuffizienz“ zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Daher kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Tramadol entsprechend geändert werden sollte.

Angesichts der Evidenz bzgl. **Schluckauf** aus relevanten Spontanberichten und Literaturdaten, einschließlich Fällen mit positiver Dechallenge, war der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Tramadol und Schluckauf zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Daher kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Tramadol entsprechend geändert werden sollte.

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, 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 diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend 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~~)

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

#### Schlafbezogene Atmungsstörungen

**Opioide können schlafbezogene Atmungsstörungen verursachen, darunter zentrale Schlafapnoe (ZSA) und schlafbezogene Hypoxämie. Die Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko einer ZSA in Abhängigkeit von der Dosierung. Bei Patienten mit ZSA ist eine Reduzierung der Opioid-Gesamtdosis in Betracht zu ziehen.**

- Abschnitt 4.4

#### Nebenniereninsuffizienz

**Opioidanalgetika können gelegentlich eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Glucocorticoid-Ersatztherapie erfordert. Zu den Symptomen einer akuten oder chronischen Nebenniereninsuffizienz können z. B. starke Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, niedriger Blutdruck, extreme Müdigkeit, verminderter Appetit und Gewichtsverlust gehören.**

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten bei SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums mit der **Häufigkeit nicht bekannt** hinzugefügt werden: **Schluckauf**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme< <Anwendung> von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

#### Schlafbezogene Atmungsstörungen

**X kann schlafbezogene Atemstörungen, wie Schlafapnoe (Atempausen während des Schlafes) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt im Blut), verursachen. Die Symptome können Atempausen während des Schlafes, nächtliches Erwachen aufgrund von Kurzatmigkeit, Schwierigkeiten, den Schlaf aufrechtzuerhalten oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages sein. Wenn Sie oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Eine Dosisreduktion kann von Ihrem Arzt in Betracht gezogen werden.**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, wenn bei Ihnen während der <Einnahme> <Anwendung> von X eines der nachfolgenden Symptome aufgetreten ist:

[...]

**Extreme Müdigkeit, Appetitlosigkeit, starke Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder niedriger Blutdruck. Dies kann auf eine Nebenniereninsuffizienz (niedriger Cortisolspiegel) hinweisen. Wenn Sie diese Symptome haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, der entscheidet, ob Sie ein Hormonpräparat einnehmen müssen.**

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die nachfolgenden möglichen Nebenwirkungen sollten hinzugefügt werden:

**Nicht bekannt: Schluckauf**

### **Anhang III**

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

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	14. März 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	13. Mai 2021