

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tramadol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over **centrale slaapapneu (CSA)** uit spontane meldingen en relevante literatuur, was het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen geneesmiddelen die tramadol bevatten en het risico op centrale slaapapneu op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Daarom concludeerde het PRAC dat de PI van tramadol-bevattende geneesmiddelen dienovereenkomstig moet worden aangepast. **(Deze aanpassing is nodig voor MAH's die geen vergelijkbare formuleringen hebben (SmPC en PL)).**

Gezien de beschikbare gegevens over **bijnierinsufficiëntie** uit niet-klinische en klinische studies, was het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen het gebruik van tramadol en "bijnierinsufficiëntie" op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Daarom concludeerde het PRAC dat de PI voor tramadol dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien het bewijs voor **de hik** uit relevante spontane meldingen en literatuurgegevens, inclusief gevallen met een positieve 'dechallenge', was het PRAC van mening dat een oorzakelijk verband tussen het gebruik van tramadol en de hik op zijn minst redelijkerwijs mogelijk is. Daarom concludeerde het PRAC dat de PI voor tramadol dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tramadol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tramadol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen tramadol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

<Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

## Samenvatting van Product Kenmerken

Rubriek 4.4

### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.

Rubriek 4.4

### Bijnierinsufficiëntie

Opioïde analgetica kunnen soms omkeerbare bijnierinsufficiëntie veroorzaken die monitoring en glucocorticoïdvervangings therapie vereisen. Symptomen van acute of chronische bijnierinsufficiëntie kunnen onder meer zijn: ernstige buikpijn, misselijkheid en braken, lage bloeddruk, extreme vermoeidheid, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de SOC Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen met de frequentie 'niet bekend': **Hik**

### **Bijsluiter**

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

[PRODUCTNAAM] kan slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals slaapapneu (ademhalingspauzes tijdens de slaap) en slaapgerelateerde hypoxemie (laag zuurstofgehalte in het bloed). Mogelijke klachten zijn: ademhalingspauzes tijdens de slaap, 's nachts wakker worden door kortademigheid, moeite om door te blijven slapen of overmatige slaperigheid overdag. Als u of iemand anders deze klachten waarneemt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan een dosisvermindering overwegen.

Neem contact op met uw arts <of> <apotheker>< of verpleegkundige> als u de volgende symptomen ondervindt tijdens het <nemen> <gebruiken> van X:

[...]

Extreme vermoeidheid, gebrek aan eetlust, ernstige buikpijn, misselijkheid, overgeven of lage bloeddruk. Dit kan erop wijzen dat u bijnierinsufficiëntie (lage cortisolspiegels) heeft. Als u deze klachten heeft, neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal beslissen of u hormoonsupplementen moet innemen.

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

De volgende mogelijke bijwerkingen moeten worden toegevoegd:

**Niet bekend: Hik**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	14 Maart 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	13 Mei 2021