

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за трамадол, научните заключения са, както следва:

Въз основа на прегледа на наличните в литературата данни и предвид приноса на работната група по фармакогеномика (PGWP) и педиатричния комитет (PDCO), PRAC препоръчва да се добави строго предупреждение в точка 4.4 на КХП за това, че трамадол се метаболизира чрез CYP2D6, както и за употребата му при деца в постоперативен период и деца с компрометирана дихателна функция. Освен това, тъй като рисковете от зависимост и симптомите на отнемане са по-добре характеризирани чрез оценката на наличните в литературата данни и постмаркетинговото наблюдение, точка 4.4 на КХП трябва да се актуализира съответно. Тъй като в литературата се появява нова информация по отношение на наличието на трамадол в кърмата, PRAC счита, че информацията в точка 4.6 по отношение на кърменето трябва да бъде изменена. Листовката трябва да се актуализира съответно.

За по-добро отразяване на риска от развитие на толеранс към трамадол и на наличната информация за лекарствените взаимодействия на трамадол, точки 4.4 и 5.2 следва да бъдат актуализирани съответно; не е необходима актуализация на листовката в това отношение, тъй като информацията за пациента не се повлиява от тези промени в КХП.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за трамадол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) трамадол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи трамадол, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

CYP2D6 метаболизъм

Трамадол се метаболизира чрез чернодробния ензим CYP2D6. Ако пациентът има дефицит или пълна липса на този ензим, възможно е да не се постигне адекватен аналгетичен ефект. Изчисленията сочат, че до 7 % от европейската популация е възможно да имат такъв дефицит. Ако обаче пациентът е ултрабърз метаболизатор, съществува риск от развитие на <нежелани реакции на> опиоидна токсичност дори при обичайно предписваните дози.

Общите симптоми на опиоидна токсичност включват обърканост, сънливост, повърхностно дишане, свиване на зениците, гадене, повръщане, запек и липса на апетит. При тежки случаи са възможни и симптоми на циркулаторна и респираторна депресия, които могат да са животозастрашаващи и много рядко летални. Изчисленото разпространение на ултрабързи метаболизатори в различните популации е обобщено по-долу:

<u>Популация</u>	<u>Разпространение %</u>
<u>Африканци/Етиопци</u>	<u>29 %</u>
<u>Афро-американци</u>	<u>от 3,4 % до 6,5 %</u>
<u>Азиатци</u>	<u>от 1,2 % до 2 %</u>
<u>Индоевропейци</u>	<u>от 3,6 % до 6,5 %</u>
<u>Гърци</u>	<u>6.0 %</u>
<u>Унгарци</u>	<u>1.9 %</u>
<u>Северноевропейци</u>	<u>от 1 % до 2 %</u>

Постоперативна употреба при деца

В литературата има публикувани съобщения, че постоперативното прилагане на трамадол при деца след тонзилектомия и/или аденоидектомия, поради обструктивна сънна апнея, води до редки, но животозастрашаващи нежелани събития. Необходимо е да се обръща особено внимание, когато трамадол се прилага на деца за постоперативно облекчаване на болка, придружено от непосредствено проследяване за симптоми на опиоидна токсичност, в това число респираторна депресия.

Деца с компрометирана дихателна функция

Трамадол не се препоръчва за употреба при деца, при които дихателната функция може да е компрометирана, включително деца с невромускулни нарушения, тежки сърдечни или дихателни заболявания, инфекции на горните дихателни пътища или белите дробове, множествена травма или големи хирургични операции. <Тези фактори могат да влошат симптомите на опиоидна токсичност>.

Следната фраза в точка 4.4 следва да се измени, както следва:

При дългосрочна употреба Възможно е развитие на толеранс, психическа и физическа зависимост, особено след дългосрочна употреба.

В точка 4.4 трябва да се добави следната фраза:

Когато пациентът вече не се нуждае от терапия с трамадол, е препоръчително постепенно намаляване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане.

Когато е налице, следната фраза в точка 4.4 следва да се премахне, както следва:

Трамадол има нисък потенциал за зависимост

- Точка 4.6

Следният параграф трябва да се добави или изменен, както следва:

Кърмене

Приблизително 0,1 % от дозата трамадол, приета от майката, се екскретира в кърмата. В непосредствения следродов период, при приемана перорална дневна доза до 400 mg от майката, това отговаря на средно количество трамадол, погълнато от кърмачетата, в размер на 3 % от дозата на майката, коригирана спрямо теглото. Поради тази причина трамадол не трябва да се използва по време на кърмене или като алтернатива кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с трамадол. Прекратяване на кърменето обикновено не се налага след прием на единична доза трамадол.

- Точка 5.2

Следният параграф трябва да се измени, както следва:

[....]

Инхибирането на единия или двата вида изоензими CYP3A4 и CYP2D6, участващи в биотрансформацията на трамадол, може да повлияе на плазмената концентрация на трамадол или неговия активен метаболит. ~~Досега не са съобщени клинично значими взаимодействия.~~

Листовка

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Трамадол се трансформира в черния дроб чрез ензим. При някои хора този ензим е променен и това може да им повлияе по различни начини. Някои хора могат да не получат достатъчно облекчение на болката, но при други хора има по-голяма вероятност от поява на сериозни нежелани реакции. Ако забележите някоя от следните нежелани реакции, трябва да спрете приема на лекарството и да незабавно да потърсите медицинска помощ: бавно или повърхностно дишане, обърканост, сънливост, свиване на зениците, гадене или повръщане, запек, липса на апетит.

Деца и юноши

Употреба при деца с дихателни проблеми

Трамадол не се препоръчва при деца с дихателни проблеми, тъй като симптомите на токсичност на трамадол могат да се влошат при тези деца.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Кърмене

Трамадол се отделя в кърмата. Поради тази причина не трябва да приемате <име на продукта> повече от един път по време на кърмене или като алтернатива, ако приемате <име на продукта> повече от един път, трябва да спрете да кърмите.

- Точка 3

Ако сте спрели приема на трамадол:

Не трябва да спирате внезапно приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите. Ако искате да спрете приема на лекарството, първо обсъдете това с Вашия лекар, особено ако сте го приемали дълго време. Вашият лекар ще Ви посъветва кога и как да спрете приема, което може да стане чрез постепенно намаляване на дозата, за да се намали вероятността за ненужно развитие на нежелани реакции (симптоми на отнемане).

[.....]

- Точка 2 или точка 4

Когато е налице, всяко твърдение, свързано с това, че трамадол има нисък потенциал за зависимост, като долното или подобно трябва да бъде премахнато:

Ако [XX] се приема в продължение на дълъг период от време, възможна е поява на зависимост, въпреки че рискът е много нисък.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	януари 2018 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	12 март 2018 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 май 2018 г.