

## **Aneks I**

### **Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących tramadolu, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie przeglądu danych dostępnych z literatury oraz po uwzględnieniu danych przekazanych przez Grupę Roboczą ds. Farmakogenomiki (PGWP) i Komitet Pediatryczny (PDCO), komitet PRAC zaleca dodanie w punkcie 4.4. ChPL zdecydowanego ostrzeżenia dotyczącego metabolizmu tramadolu przez CYP2D6 oraz zastosowania leku u dzieci po zabiegach chirurgicznych i z zaburzeniami oddychania. Ponadto podczas oceny dostępnej literatury i obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu, ryzyko rozwoju uzależnienia i objawów odstawiennych zostało lepiej scharakteryzowane, więc należy stosownie zaktualizować punkt 4.4. ChPL. Komitet PRAC uznał, że należy zmodyfikować informacje zawarte w punkcie 4.6 dotyczące karmienia piersią, z uwagi na pojawienie się nowych informacji z literatury, o obecności tramadolu w mleku niemowląt karmionych piersią. Ulotka dla pacjenta zostaje stosownie zaktualizowana.

Aby lepiej odzwierciedlić ryzyko tolerancji tramadolu oraz dostępne informacje na temat interakcji tramadolu z innymi lekami, należy zaktualizować odpowiednio punkty 4.4 i 5.2; aktualizacja ulotki dla pacjenta w tym zakresie nie jest konieczna, ponieważ te zmiany w ChPL nie wpływają na informacje przeznaczone dla pacjenta.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących tramadolu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) tramadol pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające tramadol są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych**  
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

##### **Metabolizm z udziałem CYP2D6**

**Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju <objawów niepożądanych związanych z toksycznością> <toksyczności> opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek. Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwięźnienie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krażeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć się zgonem. Poniżej podsumowano szacunkową częstość występowania osób z wyjątkowo szybkim metabolizmem w różnych populacjach:**

<b><u>Populacja</u></b>	<b><u>Częstość występowania, %</u></b>
<b><u>Afrykańska (etiopska)</u></b>	<b><u>29%</u></b>
<b><u>Afroamerykańska</u></b>	<b><u>3,4% do 6,5%</u></b>
<b><u>Azjatycka</u></b>	<b><u>1,2% do 2%</u></b>
<b><u>Kaukaska</u></b>	<b><u>3,6% do 6,5%</u></b>
<b><u>Grecka</u></b>	<b><u>6,0%</u></b>
<b><u>Węgierska</u></b>	<b><u>1,9%</u></b>
<b><u>Północnoeuropejska</u></b>	<b><u>1% do 2%</u></b>

##### **Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci**

**W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego], wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzania bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.**

##### **Dzieci z zaburzeniami oddychania**

**Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. <Czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów>.**

Poniższe zdanie w z punktu 4.4 należy zmodyfikować w następujący sposób:

Podczas długotrwałego stosowania Może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie psychiczne i fizyczne, **zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu.**

Do punktu 4.4 należy dodać następujące zdanie:

**Kiedy u pacjenta nie jest już konieczne dalsze leczenie tramadolem, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów odstawiennych.**

Jeżeli w punkcie 4.4 występuje poniższe zdanie, należy je usunąć:

Tramadol ma mały potencjał uzależniający

- Punkt 4.6

Należy dodać lub zmodyfikować poniższy akapit w następujący sposób:

#### **Karmienie piersią**

**U kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie, przyjęte przez matkę doustne dawki dobowe wynoszące do 400 mg, odpowiadają średniej ilości tramadolu przyjętej przez karmionego piersią noworodka, co jest równe 3% dawki skorygowanej względem masy ciała matki. Z tego względu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. W przypadku podania pojedynczej dawki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.**

- Punkt 5.2

W poniższym akapicie należy wprowadzić następujące uzupełnienia:

[....]

Na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w osoczu wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 biorących udział w metabolizmie tramadolu. Jak dotąd nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.

#### **Ulotka dla pacjenta**

- Punkt 2

#### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Tramadol jest przekształcany w wątrobie przez enzym. U niektórych osób występuje pewna odmiana tego enzymu, co może mieć różne skutki. U niektórych osób uśmierzanie bólu może nie być wystarczające, a u innych bardziej prawdopodobne jest wystąpienie ciężkich objawów niepożądanych. Należy przerwać stosowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych: spowolnienie oddychania lub płytki oddech, uczucie splątania, senność, zwięźlenie żrenic, nudności lub wymioty, zaparcie, brak apetytu.**

#### **Dzieci i młodzież**

**Stosowanie u dzieci z zaburzeniami oddychania**

**Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci z zaburzeniami oddychania, ponieważ objawy toksyczności tramadolu mogą być u nich nasilone.**

#### **Ciąża i karmienie piersią**

**Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.**

#### **Karmienie piersią**

**Tramadol jest wydzielany do mleka kobiecego. Dlatego w okresie karmienia piersią nie należy przyjmować leku <nazwa własna> więcej niż jeden raz, albo, jeśli lek <nazwa własna> przyjęto więcej niż jeden raz, należy przerwać karmienie piersią.**

- Punkt 3

#### **Przerwanie stosowania tramadolu**

**Nie należy nagle przerywać stosowania tego leku bez zalecenia lekarza. Jeżeli pacjent chce przerwać stosowanie leku, należy to omówić z lekarzem, zwłaszcza jeśli lek ten był przyjmowany długotrwale. Lekarz doradzi, kiedy i jak przerwać stosowanie leku; może to być stopniowe zmniejszanie dawki w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia objawów niepożądanych (objawów odstawiennych).**

[.....]

- Punkt 2 lub punkt 4

Należy usunąć wszelkie stwierdzenia dotyczące niskiego potencjału uzależniającego tramadolu (jeżeli występują), takie jak poniższe lub podobne:

Podczas długotrwałego stosowania produktu [XX] może dojść do uzależnienia od leku, jednak ryzyko jest niewielkie.

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w styczniu 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	12 marca 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11 maja 2018 r.