

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την τραμαδόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Βάσει της επανεξέτασης των διαθέσιμων δεδομένων από τη βιβλιογραφία και λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που παρασχέθηκαν από την ομάδα εργασίας Φαρμακογονιδιοματικής (PGWP) και την Παιδιατρική Επιτροπή (PDCO), η PRAC συνιστά την προσθήκη μιας έντονης προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ σχετικά με τον μεταβολισμό της τραμαδόλης μέσω του CYP2D6, καθώς και σχετικά με τη χρήση της σε παιδιά που βρίσκονται σε μετεγχειρητικό περιβάλλον και έχουν επιβαρυσμένη αναπνευστική λειτουργία. Επιπλέον, καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων εξάρτησης και στέρησης έχει περιγραφεί καλύτερα μέσω της αξιολόγησης της διαθέσιμης βιβλιογραφίας και της μετεγκριτικής παρακολούθησης, η παράγραφος 4.4 της ΠΧΠ θα πρέπει να επικαιροποιηθεί αναλόγως. Δεδομένου ότι προέκυψαν νέες πληροφορίες από τη βιβλιογραφία όσον αφορά την παρουσία της τραμαδόλης στο μητρικό γάλα κατά τον θηλασμό των βρεφών, η PRAC έκρινε ότι οι πληροφορίες που περιέχονται στην παράγραφο 4.6 αναφορικά με τον θηλασμό θα πρέπει να τροποποιηθούν. Το φύλλο οδηγιών χρήσης επικαιροποιείται αναλόγως.

Προκειμένου να αντανακλάται καλύτερα ο κίνδυνος ανοχής στην τραμαδόλη και οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις της τραμαδόλης με άλλα φάρμακα, θα πρέπει να επικαιροποιηθούν αντίστοιχα οι παράγραφοι 4.4 και 5.2. Δεν είναι απαραίτητη η σχετική επικαιροποίηση του φύλλου οδηγιών χρήσης, επειδή οι ειδικές για τους ασθενείς πληροφορίες δεν επηρεάζονται από αυτές τις αλλαγές της ΠΧΠ.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την τραμαδόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τραμαδόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τραμαδόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί μια προειδοποίηση ως εξής:

Μεταβολισμός από το CYP2D6

Η τραμαδόλη μεταβολίζεται από το ηπατικό ένζυμο CYP2D6. Εάν κάποιος ασθενής έχει ανεπάρκεια ή πλήρη έλλειψη αυτού του ενζύμου ενδέχεται να μην επιτευχθεί επαρκής αναλγητική δράση. Οι εκτιμήσεις υποδεικνύουν ότι έως και το 7% του Καυκάσιου πληθυσμού μπορεί να έχει αυτήν την ανεπάρκεια. Ωστόσο, εάν ο ασθενής είναι υπερ-ταχύς μεταβολιστής, υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης <ανεπιθύμητων ενεργειών> οπιοειδούς τοξικότητας ακόμη και σε συνήθεις συνταγογραφούμενες δόσεις.

Τα γενικά συμπτώματα οπιοειδούς τοξικότητας περιλαμβάνουν σύγχυση, υπνηλία, ρηχή αναπνοή, μύση, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα και ανορεξία. Σε βαριές περιπτώσεις μπορούν να περιλαμβάνουν συμπτώματα κυκλοφορικής και αναπνευστικής καταστολής, τα οποία ενδέχεται να είναι απειλητικά για τη ζωή και πολύ σπάνια θανατηφόρα. Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού των υπερ-ταχέων μεταβολιστών σε διαφορετικούς πληθυσμούς συνοψίζονται παρακάτω:

<u>Πληθυσμός</u>	<u>Επιπολασμός %</u>
<u>Αφρικανοί/Αιθίοπες</u>	<u>29%</u>
<u>Αφροαμερικανοί</u>	<u>3,4% έως 6,5%</u>
<u>Ασιάτες</u>	<u>1,2% έως 2%</u>
<u>Καυκάσιοι</u>	<u>3,6% έως 6,5%</u>
<u>Έλληνες</u>	<u>6,0%</u>
<u>Ούγγροι</u>	<u>1,9%</u>
<u>Βορειοευρωπαίοι</u>	<u>1% έως 2%</u>

Μετεγχειρητική χρήση σε παιδιά

Έχουν υπάρξει αναφορές στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία ότι η χορήγηση τραμαδόλης μετεγχειρητικά σε παιδιά ύστερα από αμυγδαλεκτομή ή/και αδενотоμή για αποφρακτική υπνηλική άπνοια, οδήγησε σε σπάνια αλλά απειλητικά για τη ζωή ανεπιθύμητα συμβάντα. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η τραμαδόλη χορηγείται σε παιδιά για τη μετεγχειρητική ανακούφιση του πόνου και θα πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση για συμπτώματα οπιοειδούς τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής.

Παιδιά με επιβαρυσμένη αναπνευστική λειτουργία

Η χρήση της τραμαδόλης δεν συνιστάται σε παιδιά με δυνητικά επιβαρυσμένη αναπνευστική λειτουργία, όπως παιδιά με νευρομυϊκές διαταραχές, βαριές καρδιακές ή αναπνευστικές παθήσεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ή των πνευμόνων, πολλαπλά τραύματα ή παιδιά τα οποία έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις. <Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της οπιοειδούς τοξικότητας.>

Η ακόλουθη φράση της παραγράφου 4.4 θα πρέπει να τροποποιηθεί όπως παρακάτω:

Σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης Ενδέχεται να αναπτυχθεί ανοχή, ψυχική και σωματική εξάρτηση, **ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια χρήση.**

Η ακόλουθη φράση θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.4:

Όταν δεν απαιτείται πλέον θεραπεία ενός ασθενούς με τραμαδόλη, ενδέχεται να συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης για την πρόληψη των συμπτωμάτων στέρησης.

Όπου υπάρχει, η ακόλουθη φράση της παραγράφου 4.4 θα πρέπει να αφαιρεθεί όπως παρακάτω:

Η τραμαδόλη έχει χαμηλό δυναμικό εξάρτησης

- Παράγραφος 4.6

Η ακόλουθη παράγραφος θα πρέπει να προστεθεί ή να τροποποιηθεί όπως παρακάτω:

Θηλασμός

Περίπου το 0,1% της δόσης τραμαδόλης που χορηγείται στη μητέρα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Κατά την περίοδο αμέσως μετά τον τοκετό, για ημερήσια δοσολογία έως 400 mg χορηγούμενης από του στόματος στη μητέρα, αυτό αντιστοιχεί σε μέση ποσότητα τραμαδόλης (η οποία προσλαμβάνεται μέσω του θηλασμού από τα βρέφη) 3% της προσαρμοσμένης στο σωματικό βάρος δοσολογίας που χορηγείται στη μητέρα. Για τον λόγο αυτό, η τραμαδόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας ή, διαφορετικά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τραμαδόλη. Η διακοπή του θηλασμού γενικά δεν είναι απαραίτητη μετά από εφάπαξ δόση τραμαδόλης.

- Παράγραφος 5.2

Η ακόλουθη παράγραφος θα πρέπει να τροποποιηθεί όπως παρακάτω:

[....]

Η αναστολή του ενός ή και των δυο τύπων των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP2D6 που συμμετέχουν στον βιομετασχηματισμό της τραμαδόλης μπορούν να επηρεάσουν τη συγκέντρωση της τραμαδόλης ή του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα. Μέχρι τώρα δεν έχουν αναφερθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η τραμαδόλη μετασχηματίζεται στο ήπαρ από ένα ένζυμο. Ορισμένα άτομα έχουν μια παραλλαγή αυτού του ενζύμου, γεγονός που μπορεί να τα επηρεάσει με διάφορους τρόπους. Σε μερικά άτομα η ανακούφιση από τον πόνο μπορεί να μην είναι επαρκής, ενώ σε άλλα είναι περισσότερο πιθανό να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου και να αναζητήσετε άμεσα ιατρική συμβουλή: αργή ή ρηχή αναπνοή, σύγχυση.

υπνηλία, μικρές κόρες οφθαλμών, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, δυσκοιλιότητα και ανορεξία.

Παιδιά και έφηβοι

Χρήση σε παιδιά με αναπνευστικά προβλήματα

Η τραμαδόλη δεν συνιστάται σε παιδιά με αναπνευστικά προβλήματα, επειδή τα συμπτώματα της τοξικότητας από την τραμαδόλη μπορούν να είναι χειρότερα σε αυτά τα παιδιά.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Η τραμαδόλη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Για τον λόγο αυτό, δεν θα πρέπει να λαμβάνετε το <ονομασία προϊόντος> περισσότερο από μία φορά κατά τον θηλασμό ή, διαφορετικά, εάν λάβετε το <ονομασία προϊόντος> περισσότερο από μία φορά, θα πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό.

- Παράγραφος 3

Εάν σταματήσετε να παίρνετε τραμαδόλη:

Δεν θα πρέπει να διακόψετε ξαφνικά τη λήψη αυτού του φαρμάκου, εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Εάν θέλετε να διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου, συζητήστε το πρώτα με τον γιατρό σας, ιδίως εάν το λαμβάνετε για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ο γιατρός θα σας συμβουλέψει σχετικά με τον χρόνο και τον τρόπο διακοπής του φαρμάκου, ο οποίος μπορεί να είναι μέσω της σταδιακής ελάττωσης της δόσης για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπτώματα στέρησης).

[.....]

- Παράγραφος 2 ή παράγραφος 4

Όπου υπάρχει οποιαδήποτε δήλωση σχετικά με το χαμηλό δυναμικό εξάρτησης της τραμαδόλης, όπως η ακόλουθη ή παρόμοια, θα πρέπει να αφαιρείται:

~~Εάν το [XX] λαμβάνεται για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να παρουσιασθεί εξάρτηση, παρόλο που ο κίνδυνος είναι πολύ μικρός.~~

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουάριο του 2018
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	12 Μαρτίου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Μαΐου 2018