

## **I lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tramadooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kirjanduses avaldatud andmete hindamise ning farmakogenoomika tööühma ja pediaatriakomitee nõuannete alusel soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 range hoiatuse tramadooli metaboliseerumise kohta ensüümi CYP2D6 kaudu, samuti selle postoperatiivse kasutamise kohta lastel ning kahjustatud hingamisfunktsiooniga lastel. Lisaks tuleb olemasolevate kirjandusandmete hindamise ja turuletulekujärgse järelevalve käigus kogutud andmete põhjal täpsustada ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 toodud teavet sõltuvuse ja ärajäämanähtude riskide kohta. Et kirjanduses on avaldatud uut teavet tramadooli eritumise kohta rinnapiima, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et lõigus 4.6 tuleb muuta imetamist puudutavat teavet. Pakendi infolehte muudetakse vastavalt.

Et paremini kajastada tolerantsuse riski tramadooli suhtes ja olemasolevat teavet tramadooli koostoimete kohta teiste ravimitega, tuleb ajakohastada vastavalt lõike 4.4 ja 5.2; pakendi infolehte ei ole vaja muuta, sest need muudatused ravimi omaduste kokkuvõttes ei mõjuta teavet patsientidele.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Tramadooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et tramadooli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele tramadooli sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejal / müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

##### **CYP2D6 metabolism**

Tramadool metaboliseerub maksas ensüümi CYP2D6 vahendusel. Kui patsiendil on selle ensüümi vaegus või täielik puudulikkus, ei pruugi tekkida piisavat valuvaigistavat toimet. CYP2D6 vaegust võib hinnanguliselt esineda kuni 7 % europiidset päritolu rahvastikust. Samas kui patsient on ülikiire metaboliseerija, on isegi tavapäraste määratavate annuste kasutamisel risk opioidimürgistusest tingitud <kõrvaltoimete> tekkeks. Opioidimürgistuse üldised sümptomid on segasus, unisus, pindmine hingamine, ahenenud pupillid, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus ja isutus. Rasketel juhtudel võib esineda vereringehäireid ja respiratoorset depressiooni, mis võivad olla eluohtlikud ja väga harva letaalse lõppega. Ülikiirete metaboliseerijate hinnanguline levimus eri rahvastikurühmades:

| <u>Rahvastikurühm</u>     | <u>Levimus ( % )</u>   |
|---------------------------|------------------------|
| <u>Aafrika / Etioopia</u> | <u>29 %</u>            |
| <u>Afroameeriklased</u>   | <u>3,4 % ... 6,5 %</u> |
| <u>Aasia</u>              | <u>1,2 % ... 2 %</u>   |
| <u>Europiidid</u>         | <u>3,6 % ... 6,5 %</u> |
| <u>Kreeklased</u>         | <u>6,0 %</u>           |
| <u>Ungarlased</u>         | <u>1,9 %</u>           |
| <u>Põhja-Euroopa</u>      | <u>1 % ... 2 %</u>     |

##### **Postoperatiivne kasutamine lastel**

Kirjanduses on avaldatud juhtusid, kus pärast obstruktiivse uneapnoe raviks tehtud tonsillektoomiat ja / või adenoidektoomiat manustatud tramadool on lastel põhjustanud harva esinevaid, kuid eluohtlikke kõrvaltoimeid. Äärmiselt ettevaatlik tuleb olla tramadooli manustamisel lastele operatsioonijärgse valu vaigistamiseks ning jälgida patsiente hoolikalt opioidimürgistuse sümptomite, sealhulgas respiratoorse depressiooni suhtes.

##### **Kahjustatud hingamisfunktsiooniga lapsed**

Tramadooli ei soovitata kasutada lastel, kelle hingamisfunktsioon võib olla häirunud, sh neuromuskulaarsete häirete, raskete südamehaiguste või hingamisteede haiguste, ülemiste hingamisteede või kopsuinfektsioonide, hulgitraumade või ulatuslike kirurgiliste protseduuride korral. <Need tegurid võivad halvendada opioidimürgistuse sümptomeid.>

Lõigus 4.4 tuleb alljärgneval viisil muuta järgmist lauset:

Pikaajalisel kasutamisel Võib tekkida tolerantsus, vaimne ja füüsiline sõltuvus, eriti pärast pikaajalist kasutamist.

Lõiku 4.4 tuleb lisada järgmine lause:

Kui patsient ei vaja enam ravi tramadooliga, on soovitatav vähendada annust järk-järgult, et takistada ärajäämanähtude teket.

Lõigus 4.4 tuleb olemasolu korral kustutada järgmine lause:

~~Tramadooli sõltuvuspotentsiaal on väike.~~

- Lõik 4.6

Lisada tuleb alljärgnev tekst või olemasolevat teksti alljärgneval viisil muuta:

### **Imetamine**

**Ligikaudu 0,1 % emale manustatud tramadooli annusest eritub rinnapiima. Kui imetav ema kasutab tramadooli suukaudselt annuses kuni 400 mg ööpäevas, satub vahetult sünnitusjärgsel perioodil rinnapiima kaudu imiku organismi tramadooli keskmiselt 3 % emale vastavalt tema kehakaalule määratud ja manustatud annusest. Sel põhjusel ei tohi tramadooli kasutada imetamise ajal või tuleb imetamine tramadoolravi ajaks katkestada. Pärast ühekordse tramadooliannuse manustamist ei ole imetamist katkestada üldiselt vaja.**

- Lõik 5.2

Järgmist lõiku muudetakse alljärgneval viisil:

[...]

Tramadooli biotransformatsioonis osalevate isoensüümide CYP3A4 ja CYP2D6 (ühe või mõlema tüübi) inhibeerimine võib mõjutada tramadooli või selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni. Seni ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid kirjeldatud.

### **Pakendi infoleht**

- Lõik 2

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

**Tramadool metaboliseerub maksas teatud ensüümi toimet. See ensüüm võib erinevatel inimestel olla erineva aktiivsusega, mis võib mõjutada inimesi mitmeti. Osal inimestest ei pruugi ravim seetõttu piisavalt valu leevendada, kuid teistel tekivad rasked kõrvalnähud tõenäolisemalt. Kui täheldate endal mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, peate lõpetama selle ravimi võtmise ja pöörduma otsekohe arsti poole: aeglane või pindmine hingamine, segasus, unisus, pupillide ahenemine, iiveldus või oksendamine, kõhukinnisus, isutus.**

### **Lapsed ja noorukid**

#### **Kasutamine hingamishäiretega lastel**

**Tramadooli ei soovitata kasutada hingamishäiretega lastel, sest tramadoolimürgistuse sümptomid võivad neil olla raskemad.**

### **Rasedus ja imetamine**

**Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.**

## **Imetamine**

**Tramadool eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi te ravimit <ravimi nimetus> imetamise ajal kasutada rohkem kui ühe korra, või kui kasutate ravimit <ravimi nimetus> imetamise ajal mitu korda, peate imetamise lõpetama.**

- Lõik 3

### **Kui te lõpetate tramadooli võtmise**

**Ärge lõpetage ravimi võtmist äkki, välja arvatud juhul, kui arst on teile seda öelnud. Kui soovite ravi lõpetada, rääkige sellest enne arstiga, eriti kui olete ravimit kasutanud kaua. Arst soovitab, millal ja kuidas ravi lõpetada ja kuidas annust järk-järgult vähendada, et vähendada soovimatute kõrvaltoimete (ärajäämanähtude) tekke riski.**

[.....]

- Lõik 2 või 4

Olemasolu korral tuleb kustutada mis tahes väide, mis viitab tramadooli väikesele sõltuvuspotsiaalile, näiteks järgmine lause või sarnased laused:

~~Ravimi [XX] pikaajalisel kasutamisel võib tekkida sõltuvus, kuigi selle tekkerisk on väike.~~

### **III lisa**

#### **Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

|                                                                                                                      |                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine: | Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek: jaanuar 2018 |
| Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:                                            | 12. märts 2018                                                                                                      |
| Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):                                   | 11. mai 2018                                                                                                        |