

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt tramadolia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Tarkistettuaan kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot ja otettuaan huomioon farmakogenomiikan työryhmän (PGWP) ja lastenlääkekomitean (PDCO) antamat tiedot PRAC suositteli, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisätään vakava varoitus tramadolin metaboliasta CYP2D6:n välityksellä sekä sen käytöstä lapsille leikkauksen jälkeen ja lapsille, joiden hengitystoiminta on heikentynyt. Koska riippuvuuden ja vieroitusoireiden riskejä on luonnehdittu tarkemmin saatavilla olevan kirjallisuuden ja markkinoille tulon jälkeisen valvonnan arvioinnin perusteella, valmisteyhteenvedon kohtaa 4.4 on myös päivitettävä vastaavasti. Koska kirjallisuudesta on saatu uutta tietoa tramadolin erittymisestä rintaruokittujen lasten maitoon, PRAC katsoi, että kohdan 4.6 imetystä koskevia tietoja on muutettava. Pakkausseloste on päivitettävä vastaavasti.

Tramadolitoleranssin riskin ja tramadolin lääkeyhteisvaikutuksista saatavilla olevien tietojen kuvaamiseksi paremmin kohtia 4.4 ja 5.2 on päivitettävä vastaavasti; pakkausselostetta ei tarvitse päivittää näiltä osin, sillä nämä valmisteyhteenvedon muutokset eivät vaikuta potilaskohtaisiin tietoihin.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Tramadolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että tramadolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin tramadolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että asianosaiset jäsenvaltiot ja hakijat / myyntiluvan haltijat ottavat tämän CMDh:n lausunnon asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietojen muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus on lisättävä:

CYP2D6-metabolia

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. Jos potilas on kuitenkin ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien <sivuvaikutusten> kehittymisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla. Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vaikeissa tapauksissa potilas voi oirehtia verenkierron tai hengityksen lamaantumista mikä voi uhata henkeä ja erittäin harvoin johtaa kuolemaan. Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu alla:

<u>Populaatio</u>	<u>Esiintyvyys %</u>
<u>Afrikkalaiset/etiopialaiset</u>	<u>29 %</u>
<u>Afroamerikkalaiset</u>	<u>3.4–6.5 %</u>
<u>Aasialaiset</u>	<u>1,2–2 %</u>
<u>Valkoihoiset</u>	<u>3.6–6,5 %</u>
<u>Kreikkalaiset</u>	<u>6.0 %</u>
<u>Unkarilaiset</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Pohjoiseurooppalaiset</u>	<u>1–2 %</u>

Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsilla

Julkaistussa kirjallisuudessa on raportoitu, että obstruktiivisen uniapnean takia tehdyn nielu- ja/tai kitarisaleikkauksen jälkeen lapsille annettu tramadoli on aiheuttanut harvinaisia mutta henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa tramadolia lapsille leikkauksen jälkeiseen kivunlievitykseen, ja heitä on seurattava tarkoin opioidimyrkytyksen oireiden, kuten hengitysvajauksen, varalta.

Lapset, joiden hengitystoiminta on heikentynyt

Tramadolin käyttöä ei suositella lapsille, joiden hengitystoiminta saattaa olla heikentynyt esimerkiksi neuromuskulaaristen häiriöiden, vaikeiden sydän- tai hengityselinsairauksien, ylähengitystie- tai keuhkoinfektioiden, monivammojen tai laajojen kirurgisten toimenpiteiden vuoksi. <Nämä tekijät saattavat pahentaa opioidimyrkytyksen oireita>.

Seuraavaa kohdan 4.4 lausetta on muutettava seuraavasti:

Pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen.

Seuraava lause on lisättävä kohtaan 4.4:

Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihoitoa, annoksen pienentäminen asteittain on suositeltavaa vieroitusoireiden ehkäisemiseksi.

Jos seuraava kohdan 4.4 lause esiintyy, se on poistettava seuraavasti:

~~Tramadoli aiheuttaa harvoin riippuvuutta.~~

- Kohta 4.6

Seuraava kappale on lisättävä tai muutettava seuraavasti:

Imetys

Noin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy rintamaitoon. Heti synnytyksen jälkeen äidin päivittäisen annoksen ollessa enintään 400 mg tämä vastaa sitä, että rintaruokitun lapsen saama keskimääräinen tramadolimäärä on 3 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Siksi tramadolia ei pidä käyttää imetyksen aikana tai vaihtoehtoisesti imetys on keskeytettävä tramadolihoidon ajaksi. Kerta-annos tramadolia ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä.

- Kohta 5.2

Seuraava kappale on muutettava seuraavasti:

[...]

Tramadolin biotransformaatiosta vastaavien isoentsyymien CYP3A4:n, CYP2D6:n tai näiden molempien esto voi vaikuttaa tramadolin tai sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa. ~~Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei toistaiseksi ole raportoitu.~~

Pakkausseloste

- Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Tramadoli muuttuu maksassa entsyymien vaikutuksesta. Joillakin ihmisillä on tämän entsyymien muunnos, mikä voi vaikuttaa ihmisiin eri tavoin. Jotkut ihmiset eivät ehkä saa riittävää kivunlivitystä, kun taas toiset ihmiset saavat todennäköisemmin vakavia sivuvaikutuksia. Jos huomaat jonkin seuraavista sivuvaikutuksista, sinun on lopetettava tämän lääkkeen käyttö ja käännyttävä välittömästi lääkärin puoleen: hidas tai pinnallinen hengitys, sekavuus, uneliaisuus, pienet pupillit, pahoinvointi tai oksentelu, ummetus, ruokahaluttomuus.

Lapset ja nuoret

Käyttö lapsilla, joilla on hengitysvaikeuksia

Tramadolin käyttöä ei suositella lapsille, joilla on hengitysvaikeuksia, sillä tramadolimyrkytysoireet voivat olla vaikeampia tällaisilla lapsilla.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys

Tramadolia erittyy rintamaitoon. Siksi <Valmisteen nimi> -valmistetta ei pidä käyttää enempää kuin kerran imetyksen aikana tai vaihtoehtoisesti sinun pitää lopettaa imetys, jos käytät <Valmisteen nimi> -valmistetta useammin kuin kerran.

- Kohta 3

Jos lopetat tramadolin käytön:

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä äkillisesti, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. Jos lopetat lääkkeen käytön, keskustele siitä ensin lääkärin kanssa, etenkin jos olet käyttänyt sitä pitkän aikaa. Lääkäri neuvoa sinua, milloin ja miten lääkkeen käyttö lopetetaan. Tämä saattaa tapahtua pienentämällä annosta asteittain, jotta tarpeettomien sivuvaikutusten (vieroitusoireiden) mahdollisuus vähenee.

[.....]

- Kohta 2 tai kohta 4

Mikä tahansa väite, joka viittaa siihen, että tramadoli aiheuttaa harvoin riippuvuutta, kuten seuraava tai samankaltainen väite, on poistettava:

~~Jos [XX] -valmistetta käytetään pitkän aikaa, riippuvuutta voi aiheutua, vaikkakin sen riski on hyvin pieni.~~

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuussa 2018
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12. maaliskuuta 2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11. toukokuuta 2018