

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tramadol, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju pregleda dostupnih podataka iz literature i uzimajući u obzir informacije koje su pružili Radna skupina za farmakogenomiku (PGWP) i Povjerenstvo za pedijatrijske lijekove (PDCO), PRAC preporučuje dodavanje ozbiljnog upozorenja u dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka u pogledu metaboliziranja tramadola putem CYP2D6, kao i o primjeni tramadola u djece u postoperativnom razdoblju te u djece s kompromitiranom respiratornom funkcijom. Nadalje, s obzirom na to da se pomoću ocjene dostupne literature i podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet dobio bolji opis rizika od razvoja ovisnosti i simptoma ustezanja, potrebno je u skladu s time ažurirati dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka. Budući da su se uvidom u literaturu pojavile nove informacije koje se odnose na prisutnost tramadola u majčinom mlijeku, PRAC je smatrao kako je potrebno izmijeniti informacije vezane uz dojenje u dijelu 4.6. Uputa o lijeku ažurira se u skladu s tim.

Dio 4.4. potrebno je ažurirati kako bi bolje odražavao rizik od razvoja tolerancije na tramadol, a dio 5.2. kako bi bolje odražavao dostupne informacije o interakciji tramadola s drugim lijekovima. Nije potrebno ažuriranje upute o lijeku u ovom pogledu jer promjene u sažetku opisa svojstava lijeka ne utječu na informacije namijenjene bolesniku.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za tramadol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tramadol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže tramadol trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Metabolizam putem CYP2D6

Tramadol se metabolizira putem jetrenog enzima CYP2D6. Ako bolesnik ima manjak ili potpuni nedostatak ovog enzima, možda neće biti moguće postići odgovarajući analgetski učinak. Procjene ukazuju da do 7% bjelačke populacije može imati ovu deficijenciju.

Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, čak i kod uobičajeno propisivanih doza postoji rizik od razvoja <nuspojava> opioidne toksičnosti.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati cirkulatornu i respiratornu depresiju koje mogu ugrožavati život i u vrlo rijetkim slučajevima biti smrtonosne.

Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

<u>Populacija</u>	<u>Prevalencija %</u>
<u>afrička/etiopska</u>	<u>29 %</u>
<u>afroamerička</u>	<u>3,4 % do 6,5 %</u>
<u>azijska</u>	<u>1,2 % do 2 %</u>
<u>bjelačka</u>	<u>3,6 % do 6,5 %</u>
<u>grčka</u>	<u>6,0 %</u>
<u>mađarska</u>	<u>1,9 %</u>
<u>sjevernoeuropska</u>	<u>1 % do 2 %</u>

Postoperativna primjena u djece

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije zbog opstruktivne apneje u snu koja je dovela do rijetkih, ali po život opasnih nuspojava. Potreban je izniman oprez pri primjeni tramadola za ublažavanje postoperativne boli u djece, te je potrebno pomno pratiti pojavu simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom

Ne preporučuje se primjena tramadola u djece u koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežne kirurške zahvate. <Ovi čimbenici mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti>.

U dijelu 4.4. potrebno je izmijeniti tekst u nastavku na sljedeći način:

Može se razviti tolerancija, psihička i fizička ovisnost nakon dugotrajne primjene, **osobito nakon dugotrajne primjene.**

U dijelu 4.4. potrebno je dodati sljedeći tekst:

Ako bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, savjetuje se postepeno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja.

Ako je prisutan, sljedeći tekst u dijelu 4.4. potrebno je izbrisati:

Tramadol ima nizak potencijal ovisnosti

- Dio 4.6.

Sljedeći odjeljak potrebno je dodati ili izmijeniti kako je objašnjeno:

Dojenje

Otprilike 0,1 % doze tramadola koji uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. U slučaju peroralne primjene dnevne doze do 400 mg u majke tijekom razdoblja neposredno nakon poroda to odgovara srednjoj količini tramadola koju proguta dojenče od 3 % doze prilagođene za tjelesnu težinu majke. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati tijekom dojenja ili je dojenje potrebno prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Prekid dojenja uglavnom nije potreban ako se primjeni samo jedna doza tramadola.

- Dio 5.2.

Sljedeći odjeljak potrebno je izmijeniti kako je objašnjeno:

[....]

Inhibicija jedne ili obje vrste izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 uključenih u biotransformaciju tramadola može utjecati na plazmatske koncentracije tramadola ili njegova aktivnog metabolita. ~~Do sada nisu prijavljene interakcije od kliničke važnosti.~~

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Tramadol se transformira u jetri putem određenog enzima. Neke osobe imaju varijaciju ovog enzima, što na njih može utjecati na različite načine. U određenih osoba ublažavanje boli zbog toga će biti nedostavno, dok će u drugih biti prisutna veća vjerojatnost razvoja ozbiljnih nuspojava. Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava morate prestati uzimati ovaj lijek i odmah potražiti liječničku pomoć: sporo ili plitko disanje, smetenost, pospanost, sužene zjenice, mučnina ili povraćanje, zatvor, pomanjkanje apetita.

Djeca i adolescenti

Primjena u djece s problemima s disanjem

Primjena tramadola ne preporučuje se u djece s problemima s disanjem, s obzirom na to da se simptomi toksičnosti tramadola u ove djece mogu pogoršati.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Dojenje

Tramadol se izlučuje u majčino mlijeko. Zbog toga tijekom dojenja <naziv lijeka> ne smijete uzeti više od jedanput ili morate prekinuti dojenje ako <naziv lijeka> uzmete više puta.

- Dio 3.

Ako prestanete uzimati tramadol:

Ne smijete naglo prestati uzimati ovaj lijek, osim ako vam liječnik ne kaže da to učinite. Ako želite prestati uzimati lijek, prvo o tome razgovarajte sa svojim liječnikom, osobito ako ste lijek uzimali duže vrijeme. Vaš će vas liječnik savjetovati o trenutku i načinu prestanka uzimanja lijeka, što može podrazumijevati postupno smanjivanje doze kako bi se smanjila vjerojatnost razvoja nepotrebnih nuspojava (simptoma ustezanja).

[.....]

- Dio 2. ili dio 4.

Potrebno je izbrisati sve postojeće izjave o niskom potencijalu tramadola za stvaranje ovisnosti, kao što je izjava u nastavku ili slične izjave:

~~Nakon dugotrajne primjene [XX] može se razviti ovisnost, iako je rizik za to vrlo nizak.~~

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u siječnju 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. ožujka 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	11. svibnja 2018.