

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a tramadolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A rendelkezésre álló szakirodalomból származó adatok áttekintése alapján, valamint figyelembe véve a Farmakogenomika munkacsoport (PGWP) és a Gyermekgyógyászati Bizottság (PDCO) által biztosított információkat, a PRAC azt javasolta, hogy egy nyomatékos figyelmeztetéssel egészítsék ki az alkalmazási előírás 4.4 fejezetét, amely a tramadol CYP2D6-on történő metabolizmusára, illetve gyermekeknél a posztoperatív szakaszban és a károsodott légzésfunkció esetén történő alkalmazásra vonatkozik. Továbbá, mivel a rendelkezésre álló irodalmi adatok és a forgalomba hozatal utáni felügyelet értékelése a függőség és az elvonási tünetek kockázatának pontosabb jellemzését tette lehetővé, javasolt az alkalmazási előírás 4.4 pontjának ennek megfelelő frissítése. Az anyatejbe kiválasztódó tramadolra vonatkozó irodalomból származó új információk alapján a PRAC megállapította, hogy javasolt a 4.6 pontban foglalt, szoptatásra vonatkozó információ módosítása. A betegtájékoztatót ennek megfelelően kell módosítani.

A tramadol-tolerancia kockázatának és a tramadol gyógyszerközös hatásaira vonatkozó rendelkezésre álló információ pontosabb tükrözése céljából frissíteni kell a 4.4 és az 5.2 pontokat; nem szükséges a betegtájékoztató frissítése ebben a tekintetben, mivel a betegspecifikus információt az alkalmazási előírás ezen változtatásai nem befolyásolják.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A tramadolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a tramadolt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, tramadolt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és kérelmezők/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

CYP2D6 metabolizmus

A tramadol metabolizmusa a CYP2D6 májenzimen keresztül történik. Ha egy betegnél ezen enzim működése elégtelen vagy teljesen hiányzik, akkor nem biztos, hogy megfelelő fájdalomcsillapító hatás érhető el. A becslések alapján a kaukázusi népcsoportba tartozók akár 7 %-ánál fennállhat ez az elégtelenség. Ugyanakkor az ultragyors metabolizációjú betegeknel fennáll a lehetősége az opioid toxicitással összefüggő <mellékhatások> kialakulásának, még a szokásos dózisok mellett is.

Az opioid toxicitás általános tünetei közé tartozik a zavartság, az aluszékonyság, a felületes légzés, a szűk pupillák, a hányinger, a hányás, a székrekedés és az étvágytalanság. Súlyos esetekben előfordulhat életveszélyes, és nagyon ritkán halálos keringési és légzési elégtelenség. Az ultragyors metabolizáció becsült prevalenciáját a különböző népcsoportokban az alábbi összefoglaló mutatja:

<u>Népesség:</u>	<u>Prevalencia (%)</u>
<u>Afrikai / etiópai</u>	<u>29 %</u>
<u>Afroamerikai</u>	<u>3,4–6,5 %</u>
<u>Ázsiai</u>	<u>1,2–2 %</u>
<u>Kaukázusi</u>	<u>3,6–6,5 %</u>
<u>Görög</u>	<u>6,0 %</u>
<u>Magyar</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Észak-európai</u>	<u>1–2 %</u>

Posztoperatív alkalmazás gyermekeknél

A szakirodalmi publikációk alapján a tramadol alkalmazása gyermekeknél tonsillektomiát és/vagy obstruktív alvási apnoe miatti adenoidectomiát követő posztoperatív szakban ritkán életveszélyes nemkívánatos hatásokhoz vezethet. A posztoperatív fájdalomcsillapítás céljából gyermekeknél alkalmazott tramadol esetében fokozott óvatosság javasolt, az opioid toxicitás tüneteinek – beleértve a légzésdepressziót – szoros monitorozásával.

Károsodott légzésfunkciójú gyermekek

Nem ajánlott a tramadol alkalmazása olyan gyermekeknél, akiknek a légzésfunkciója károsodott, például neuromuszkuláris betegségekben, súlyos szív- vagy légzőrendszeri betegségekben, felső légúti vagy tüdőfertőzésekben, többszörös traumák vagy kiterjedt műtéti beavatkozások esetén. <Ezek a tényezők súlyosbíthatják az opioid toxicitás tüneteit>.

Javasolt a 4.4 pont alábbi kifejezésének módosítása az alább részletezettek alapján:

Hosszú távú alkalmazás esetén Tolerancia, pszichés és fizikai függőség alakulhat ki, **különösen hosszú távú alkalmazást követően.**

Javasolt az alábbi kifejezés hozzáadása a 4.4 ponthoz:

Ha egy beteg nem igényel további tramadol-kezelést, az elvonási tünetek megelőzése céljából a dózis fokozatos csökkentése javasolt.

Ahol jelen van, javasolt a 4.4 pont alábbi kifejezésének eltávolítása az alább részletezettek alapján:

~~A tramadol függőséget okozó hatása kiesi~~

- 4.6 pont

Javasolt az alábbi bekezdés hozzáadása vagy módosítása az alább részletezettek alapján:

Szoptatás

Az anyának beadott tramadol dózisának körülbelül 0,1 % -a választódik ki az anyatejbe. a A szülés utáni közvetlen időszakban az anyának adott per os dózis legfeljebb napi 400 mg. így a szoptatott csecsemőbe jutó átlagos tramadiol-mennyiség megfelel az anya testtömege szerint korrigált dózis 3 % -ának. Emiatt a tramadol alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt, vagy alternatív megoldásként a szoptatás felfüggesztése javasolt a tramadol-kezelés időtartama alatt. A szoptatás felfüggesztése általában nem szükséges egyetlen adag tramadol bevitelét követően.

- 5.2 pont

Javasolt a következő bekezdés módosítása az alább részletezettek alapján:

[....]

A tramadol biotranszformációjában részt vevő CYP3A4 és CYP2D6 izoenzimek egyikének vagy mindkét típusának gátlása hatással lehet a tramadol vagy aktív metabolitjának plazmakoncentrációjára. ~~Klinikailag jelentős kölcsönhatást mostanáig nem jelentettek.~~

Betegtájékoztató

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A tramadol egy enzim segítségével a májban átalakul. Egyes embereknél ennek az enzimnek egy változata van jelen, aminek eltérő következményei lehetnek. Van, akinél emiatt nem alakul ki megfelelő fájdalomcsillapító hatást, míg mások hajlamosabbak emiatt bizonyos súlyos mellékhatásra. Amennyiben Ön a következő tünetek bármelyikét tapasztalja, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljon orvoshoz: lassú vagy felületes légzés, zavartság, álmoság, szűk pupillák, hányinger vagy hányás, székrekedés, étvágytalanság.

Gyermekek és serdülők

Légzési problémákkal élő gyermekeknél történő alkalmazás

Nem javasolt a tramadol alkalmazása légzési problémákkal élő gyermekeknél, mivel a tramadol-toxicitás tünetei ilyen esetben rosszabbak lehetnek.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Szoptatás

A tramadol kiválasztódik az anyatejbe. Ezért nem javasolt a <termék neve> egynél több alkalommal történő bevétele szoptatás alatt, vagy a másik lehetőség, hogy amennyiben egynél több alkalommal veszi be a <termék neve>-t, javasolt a szoptatás abbahagyása.

- 3. pont

Ha abbahagyja a tramadol szedését:

Ne hagyja abba hirtelen a gyógyszer szedését, hacsak kezelőorvosa nem ezt tanácsolta. Amennyiben abba akarja hagyni a gyógyszer szedését, először forduljon orvosához, különösen, ha hosszú ideje szedi a gyógyszert. Orvosa tanácsot ad arra vonatkozóan, hogy mikor és hogyan hagyja abba a gyógyszer szedését, ami a dózis fokozatos csökkentésével lehetséges, ezáltal csökkentve a szükségtelen mellékhatások (elvonási tünetek) kialakulásának esélyét

[.....]

- 2. pont vagy 4. pont

Ahol jelen van, javasolt az eltávolítása minden olyan állításnak, mely azzal kapcsolatos, hogy a tramadol függőséget okozó hatása kicsi; mint például az alábbi vagy hasonló állítások:

A [XX] hosszú távú alkalmazása esetén függőség alakulhat ki, azonban ennek a kockázata nagyon kicsi.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. januári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. március 12.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018. május 11.