

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfisins**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tramadól eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Á grundvelli skoðunar gagna úr fyrirbyggjandi vísindagreinum og að teknu tilliti til athugasemda frá starfshópi um lyfjaerfðafræði (PGWP) og sérfræðinganefnd um lyf fyrir börn (PDCO), leggur PRAC til að bætt sé við ströngum viðvörðunum í kafla 4.4 í samantekt um eiginleika lyfs varðandi umbrot tramadóls með CYP2D6, sem og notkun þess hjá börnum eftir aðgerð og börnum með skerta öndunarferastarfsemi. Þar sem hætta á fíkn og fráhrarfseinkennum hefur verið betur skilgreind við skoðun á fyrirbyggjandi vísindagreinum og eftirliti eftir markaðssetningu skal kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs einnig uppfærður í samræmi við það. Þar sem rannsóknir hafa leitt í ljós nýjar upplýsingar um útskilnað tramadóls í brjóstamjólk telur PRAC að breyta þurfi upplýsingum varðandi brjóstgjöf í kafla 4.6. Fylgiseðillinn er uppfærður til samræmis við það.

Uppfæra skal kafla 4.4. og 5.2 til að endurspegla betur hættu á þoli fyrir tramadóli annars vegar og upplýsingar um milliverkanir við tramadól hins vegar; ekki er nauðsynlegt að uppfæra fylgiseðil í þessum tilgangi þar sem þessar breytingar á samantekt á eiginleikum lyfs hafa ekki áhrif á upplýsingar fyrir sjúkling.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tramadól, telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfi/lyfjum, sem innihalda tramadól sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfi(um) lyfja sem sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda tramadól og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum lyfjaupplýsinga (nýr texti undirstrikaður og feitletraður, strikað yfir texta sem hefur verið eytt)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafla 4.4

Bæta skal við eftirfarandi varúð:

CYP2D6 umbrot

Tramadól er umbrotið af lifrarensíminu CYP2D6. Ef sjúkling skortir eða vantar alveg þetta ensím gæti viðunandi verkjastilling ekki náðst. Áætlað er að þessi skortur sé til staðar hjá allt að 7 % hvíta kynstofnsins. Ef þessi umbrot eru hins vegar mjög hröð er hætt á <aukaverkunum> vegna ópíóíðeitrunar, jafnvel við venjulega skammta.

Almenn einkenni ópíóíðeitrunar eru rugl, svefnhöfði, grunn öndun, lítil sjáöldur, ógleði, uppköst, hægðatregða og lystarleysi. Í alvarlegum tilvikum getur komið fram bæling á blóðrás og öndun, sem getur verið lífshættuleg og örsjaldan banvæn. Áætlað algengi mjög hraðra umbrota hjá mismunandi kynstofnum er tekið saman hér fyrir neðan:

<u>Kynstofn</u>	<u>Algengi %</u>
<u>Afríkubúar / Eþíópíar</u>	<u>29 %</u>
<u>Bandaríkjamenn af afrískum uppruna</u>	<u>3,4 % til 6,5 %</u>
<u>Asíubúar</u>	<u>1,2 % til 2 %</u>
<u>Hvíti kynstofninn</u>	<u>3,6 % til 6,5 %</u>
<u>Grikkir</u>	<u>6,0 %</u>
<u>Ungverjar</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Norður-Evrópubúar</u>	<u>1 % til 2 %</u>

Notkun hjá börnum eftir aðgerð

Niðurstöður birtra vísindagreina hafa sýnt að tramadól, sem gefið er börnum eftir hálskirtlatöku og / eða nefkirtlatöku vegna kæfisvefn, geti valdið sjaldgæfum en lífshættulegum aukaverkunum. Sérstakrar varúðar skal gæta þegar tramadól er gefið börnum til verkjastillingar eftir aðgerð og skal fylgjast vel með einkennum ópíóíðeitrunar, þar með talið bælingu á öndun.

Börn með skerta öndunarfærastarfsemi

Tramadól er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum sem mögulega eru með skerta öndunarfærastarfsemi, þar með talið taugavöðvakvilla, alvarlega hjarta- eða öndunarfærasjúkdóma, sýkingar í lungum eða efri öndunarvegi, fjöláverka eða sem hafa gengist undir stórar aðgerðir. <Þessi þættir geta gert einkenni ópíóíðaeitrunina verri>.

Eftirfarandi málsgrein í kafla 4.4 skal breyta sem hér segir:

~~Við langvarandi notkun geta þol, geðræn og líkamleg fíkn geta komið fram,~~ einkum við langvarandi notkun.

Eftirfarandi setningu skal bæta við í kafla 4.4:

Ef sjúklingur þarfnast ekki frekari meðferðar með tramadóli kann að vera ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhrarfseinkenni.

Eftirfarandi texti er til staðar í kafla 4.4 skal fjarlægja hann sem hér segir:

Ávanabindandi áhrif tramadóls eru lítil

- Kafli 4.6

Eftirfarandi málsgrein skal bæta við, eða breyta sem hér segir:

Brjóstagið

Um það bil 0.1% af því tramadóli sem móðir tekur skilst út í brjóstamjólk. Við skammtastærð móður sem nemur allt að 400 mg til inntöku á dag, strax eftir barnsburð samsvarar þetta meðalinntöku tramadóls hjá barni á brjósti sem nemur 3% af þyngdaraðlöguðum skammti móður. Af þeim sökum ætti ekki að nota tramadól meðan á brjóstagið stendur, eða hætta brjóstagið meðan á meðferð með tramadóli stendur. Almennt er ekki þörf á að hætta brjóstagið ef tramadól er aðeins notað einu sinni.

- Kafli 5.2

Eftirfarandi málsgrein skal breyta sem hér segir:

[....]

Hömlun annarrar eða beggja gerða ísóensímanna CYP3A4 og CYP2D6 sem taka þátt í umbrotum tramadóls getur haft áhrif á þéttni tramadóls eða virkra umbrotsefna þess í plasma. Til þessa hefur ekki verið tilkynnt um klínískt markverðar milliverkanir.

Fylgiseðill

- Kafli 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

Tramadól er umbrotið af ensími í lifrinni. Þetta ensím getur verið breytilegt hjá fólki og það getur haft mismunandi áhrif. Sumir einstaklingar fá ekki nægilega verkjastillingu, en aðrir eru líklegri til að fá alvarlegar aukaverkanir. Ef einhverjar eftirfarandi aukaverkana koma fram hjá þér verður þú að hætta að nota lyfið og leita strax ráða hjá lækni: hæg eða grunn öndun, rugl, syfja, lítil sjáöldur, ógleði eða uppköst, hægðatregða, lystarleysi.

Börn og unglingar

Notkun hjá börnum með öndunarerfiðleika

Tramadól er ekki ráðlagt fyrir börn með öndunarerfiðleika, þar sem einkenni tramadóleitrunar geta verið alvarlegri hjá þeim börnum.

Meðganga og brjóstagið

Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, grunur leikur á þungun, eða ef þungun er fyrirhuguð, skaltu spyrja lækninn eða lyfjafræðinginn ráða áður en lyfið er notað.

Brjóstagið

Tramadól skilst út í brjóstamjólk. Þess vegna ætti ekki að taka <heiti lyfs> oftár en einu sinni meðan barn er á brjósti, en ef <heiti lyfs> er tekið oftár en einu sinni ætti að hætta brjóstagjöf.

- Kaffi 3

Ef hætt er að nota tramadól:

Ekki á að hætta að nota lyfið skyndilega nema lækinn mæli fyrir um það. Viljir þú hætta að nota lyfið skaltu ræða það fyrst við lækinn, einkum ef þú hefur notað það lengi. Lækinn mun ráðleggja hvenær og hvernig á að hætta að nota lyfið, þar sem mögulega þarf að minnka skammtinn smám saman til að draga úr hættu á óþörfum aukaverkunum (fráhvarfseinkennum).

[.....]

- Kaffi 2 eða kaffi 4

Ef fullyrðingar um að ávanabindandi áhrif tramadóls séu lítil, t.d. eftirfarandi fullyrðing eða sambærilegar, skulu þær fjarlægðar:

Langvarandi notkun [XX] getur verið ávanabindandi, þó hættan á því sé mjög lítil.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Fundur CMDh í janúar 2018
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	12. mars 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11. maí 2018