

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) novērtējuma ziņojumu par tramadola periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PSUR), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz zinātniskajās publikācijās sniegto datu izvērtējumu un ņemot vērā Farmakogenomikas darba grupas (PGWP) un Pediatrijas komitejas (PDCO) ierosinājumus, PRAC iesaka zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā iekļaut stingru brīdinājumu par tramadola metabolismu ar CYP2D6 palīdzību, kā arī par šo zāļu lietošanu bērniem pēc operācijām un bērniem ar pavājinātu elpošanas funkciju. Turklāt pieejamo zinātnisko publikāciju izvērtēšanas un pēcreģistrācijas pārraudzības gaitā tika labāk raksturots atkarības risks un abstinences simptomi, tāpēc ir attiecīgi jāatjaunina zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts. Tā kā ir iegūta jauna informācija no zinātniskajām publikācijām par tramadola klātbūtni ar krūti barotu bērnu pienā, PRAC uzskatīja, ka ir jāgroza 4.6. apakšpunktā sniegtā informācija par bērnu barošanu ar krūti. Attiecīgi ir jāatjaunina informācija lietošanas instrukcijā.

Lai labāk atspoguļotu tramadola tolerances risku un pieejamo informāciju par zāļu mijiedarbību ar tramadolu, jāatjaunina attiecīgi 4.4. apakšpunkts un 5.2. apakšpunkts. Lietošanas instrukcijā nav jāveic nekādi atjauninājumi šajā sakarībā, jo šīs zāļu apraksta izmaiņas neietekmē pacientiem paredzēto informāciju.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tramadolu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur tramadolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PSUR vienoto novērtējumu ir jāveic izmaiņas zāļu reģistrācijas apliecībā(-ās). Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur tramadolu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots).

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

CYP2D6 metabolisms

Tramadolu metabolizē aknu enzīms CYP2D6. Ja pacientam šā enzīma daudzums ir nepietiekams vai tā nav vispār, nevar panākt pietiekamu atsāpinošo iedarbību. Aplēses liecina, ka līdz pat 7 % baltās rases pārstāvju var būt šā enzīma deficīts. Taču, ja pacientam ir īpaši ātra vielmaiņa, pastāv opioīdu toksicitātes <blakusparādību> risks pat parasti parakstītās devās.

Vispārējie opioīdu toksicitātes simptomi ir apjukums, miegainība, sekla elpošana, šauras acu zīlītes, nelabums, vemšana, aizcietējumi un ēstgribas zudums. Smagos gadījumos iespējami asinsrites un elpošanas nomākuma simptomi, kas var būt bīstami dzīvībai un ļoti retos gadījumos arī letāli. Šeit ir sniegtas aplēses par cilvēku ar īpaši ātru vielmaiņu izplatību dažādās populācijās.

<u>Populācija</u>	<u>Izplatība, %</u>
<u>Afrikāni/etiopieši</u>	<u>29 %</u>
<u>Afroamerikāņi</u>	<u>3,4–6,5 %</u>
<u>Aziāti</u>	<u>1,2–2 %</u>
<u>Baltās rases pārstāvji</u>	<u>3,6–6,5 %</u>
<u>Grieķi</u>	<u>6,0 %</u>
<u>Ungāri</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Ziemeļeiropieši</u>	<u>1–2 %</u>

Lietošana bērniem pēc operācijas

Zinātniskajās publikācijās ir ziņots, ka tramadola lietošana bērniem pēc mandeļu izgriešanas un/vai ar obstruktīvu miega apnoju saistītas adenoīdu izgriešanas operācijas ir izraisījusi retas, taču dzīvību apdraudošas blakusparādības. Ja bērniem lieto tramadolu pēcoperācijas sāpju mazināšanai, ir jāievēro ļoti liela piesardzība, kā arī cieši jāuzrauga opioīdu toksicitātes simptomi, tostarp elpošanas nomākums.

Bērni ar pavājinātu elpošanas funkciju

Tramadolu nav ieteicams lietot bērniem, kuru elpošanas funkcija var būt pavājināta, tostarp bērniem ar neiromuskulāriem traucējumiem, smagām sirds vai elpošanas slimībām, augšējo elpceļu vai plaušu infekcijām, politraumu vai bērniem, kuriem tiek veiktas lielas ķirurģiskas procedūras. <Šie faktori var saasināt opioīdu toksicitātes simptomus>.

Šī frāze 4.4. apakšpunktā jāgroza šādi:

~~Ilgstošas lietošanas gadījumā Var attīstīties tolerance, kā arī psihiska un fiziska atkarība, **īpaši pēc ilgstošas lietošanas.**~~

4.4. apakšpunktā jāpievieno šāda frāze:

Ja pacientam vairs nav nepieciešama ārstēšana ar tramadolu, devu ieteicams samazināt pakāpeniski, lai novērstu abstinences simptomus.

4.4. apakšpunktā jāsvīturo šāda frāze, ja tā tur iekļauta:

Tramadolum ir zems atkarību veicinošais potenciāls.

- 4.6. apakšpunkts

Jāpievieno vai, kā norādīts, jāgroza šāda rindkopa:

Barošana ar krūti

Apmēram 0,1 % no mātes uzņemtās tramadola devas izdalās krūts pienā. Ja laikā uzreiz pēc dzemdībām māte dienā iekšķīgi lieto tramadola devu līdz 400 mg, ar krūti barots zīdains uzņem vidēji 3 % no mātes lietotās svaram pielāgotās zāļu devas. Tāpēc tramadolu nedrīkst lietot krūts barošanas laikā, vai arī barošana ar krūti ir jāpārtrauc, kamēr lieto tramadolu. Pēc vienreizējas tramadola devas parasti nav nepieciešams pārtraukt barošanu ar krūti.

- 5.2. apakšpunkts

Šī rindkopa jāgroza šādi:

[..]

Inhibējot vienu vai abus izoenzīmus CYP3A4 un CYP2D6, kas iesaistīti tramadola biotransformācijā, var ietekmēt tramadola vai tā aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā. Līdz šim nav ziņots par klīniski nozīmīgu mijiedarbību.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tramadolu aknās pārveido noteikts enzīms. Dažiem cilvēkiem ir šā enzīma variācijas, un tās pacientus var ietekmēt atšķirīgi. Dažiem cilvēkiem var nerasties pietiekama atsāpinošā iedarbība, bet citiem ir augstāks nopietnu blakusparādību risks. Novērojot kādu no šiem simptomiem, pārtrauciet zāļu lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības: lēna vai sekla elpošana, apjukums, miegainība, šauras acu zīlītes, slikta dūša vai vemšana, aizcietējumi vai ēstgribas zudums.

Bērni un pusaudži

Lietošana bērniem ar elpošanas traucējumiem

Tramadolu nav ieteicams lietot bērniem ar elpošanas traucējumiem, jo viņiem var būt pastiprināti tramadola toksicitātes simptomi.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Barošana ar krūti

Tramadols izdalās krūts pienā. Tāpēc nevajadzētu lietot <zāļu nosaukums> vairāk nekā vienu reizi krūts barošanas periodā vai arī, ja lietojat <zāļu nosaukums> vairāk nekā vienu reizi, Jums ir jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

- 3. punkts

Ja Jūs pārtraucat lietot tramadolu

Nevajadzētu uzreiz pārtraukt šo zāļu lietošanu, ja vien ārsts nav tā norādījis. Ja vēlaties pārtraukt šo zāļu lietošanu, vispirms konsultējieties ar ārstu, īpaši tad, ja zāles esat lietojis ilgstoši. Ārsts Jums ieteiks, kad un kā pārtraukt zāļu lietošanu, un tas var ietvert devas pakāpenisku samazināšanu, lai mazinātu nevajadzīgu blakusparādību (abstinences simptomu) risku.

[..]

- 2. punkts vai 4. punkts

Ja ir iekļauts šāds vai līdzīgs apgalvojums, ka tramadolam ir zems atkarību izraisošais potenciāls, tas jāsvītro:

~~Ja [XX] lieto ilgstoši, var rasties atkarība, bet šāds risks ir ļoti zems.~~

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> 2018. gada janvāra sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2018. gada 12. marts
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2018. gada 11. maijs