

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre tramadol sú vedecké závery nasledovné:

Na základe preskúmania údajov dostupných z literatúry a s ohľadom na príspevky poskytnuté Pracovnou skupinou pre farmakogenomiku (PGWP) a Pediatrickým výborom (PDCO) výbor PRAC odporúča vloženie dôrazného upozornenia v oddiele 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) o metabolizácii tramadolu prostredníctvom enzýmu CYP2D6, ako aj o jeho užívaní u detí v pooperačnej starostlivosti a detí s narušenou respiračnou funkciou. Okrem toho, keďže riziká závislosti a abstinenčných príznakov boli lepšie charakterizované prostredníctvom hodnotenia v dostupnej literatúre a sledovania po uvedení na trh, oddiel 4.4 SPC by sa mal zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať. Keďže z literatúry vyplynuli nové informácie týkajúce sa prítomnosti tramadolu v materskom mlieku pre dojčené deti, výbor PRAC usúdil, že informácie o dojčení obsiahnuté v oddiele 4.6 by sa mali zmeniť. Písomná informácia pre používateľa sa aktualizuje zodpovedajúcim spôsobom.

Na to, aby sa lepšie zohľadnilo riziko tolerancie voči tramadolu a informácie dostupné o liekovej interakcii tramadolu, by sa mali zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať oddiely 4.4 a 5.2; v tejto súvislosti nie je potrebné aktualizovať písomnú informáciu pre používateľa, keďže tieto zmeny SPC sa netýkajú informácií pre jednotlivých pacientov.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre tramadol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) tramadol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce tramadol, ktoré sú v súčasnosti registrované v EÚ alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované
lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Oddiel 4.4

Má sa pridať nasledujúce upozornenie:

Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje enzýmom CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostaviť primeraný analgetický účinok. Z odhadov vyplýva, že nedostatkom tohto enzýmu môže trpieť až 7 % kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus, existuje riziko rozvoja <vedľajších účinkov> intoxikácie opioidmi už pri bežne predpisovaných dávkach. Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, zvracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť. Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

<u>Populácie</u>	<u>Prevalencia (%)</u>
<u>Africká / Etiópska</u>	<u>29 %</u>
<u>Afroamerická</u>	<u>3.4 % až 6.5 %</u>
<u>Ázijská</u>	<u>1,2 % až 2 %</u>
<u>Kaukazská</u>	<u>3.6 % až 6.5 %</u>
<u>Grécka</u>	<u>6.0 %</u>
<u>Maďarská</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Severoeurópska</u>	<u>1 % až 2 %</u>

Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti

V publikovanej literatúre boli uvedené správy o tom, že tramadol podávaný pooperačne deťom po tonzilektómii a / alebo po adenoidektómii kvôli obštruktívnemu syndrómu spánkového apnoe viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, keď sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

Deti s narušenou respiračnou funkciou

Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré môžu mať narušenú respiračnú funkciu vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo rozsiahlymi chirurgickými postupmi. <Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi>.

Uvedená veta oddielu 4.4 sa má zmeniť takto:

~~Pri dlhodobom užívaní sa môže vyvinúť~~ Tolerancia, psychická a fyzická závislosť sa môžu vyvinúť hlavne pri dlhodobom užívaní.

Uvedená veta sa má vložiť do oddielu 4.4:

Ked' pacient už nepotrebuje liečbu tramadolom, odporúča sa vysadiť dávku postupne s cieľom vyhnúť sa abstinenčným príznakom.

Ak sa uvedená veta oddielu 4.4 nachádza v texte, má sa z neho odstrániť takto:

~~Tramadol má nízky potenciál vzniku závislosti.~~

- Oddiel 4.6

Uvedený odsek sa má doplniť alebo zmeniť takto:

Dojčenie

Približne 0,1 % dávky tramadolu podanej matke sa vylučuje do materského mlieka. V období tesne po pôrode dojčené dieťa prijme 3 % z dennej až 400 mg dávky perorálne podanej matke stanovenej podľa jej hmotnosti (čo zodpovedá priemernému množstvu tramadolu). Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas laktácie alebo by matka počas liečby tramadolom mala prerušiť dojčenie. Prerušenie dojčenia zvyčajne nie je potrebné po jednej dávke tramadolu.

- Oddiel 5.2

Uvedený odsek sa má zmeniť takto:

[....]

Inhibícia jedného alebo oboch typov izoenzýmov CYP3A4 a CYP2D6, ktorá je súčasťou biotransformácie tramadolu, môže mať vplyv na koncentráciu plazmy tramadolu alebo na jeho aktívny metabolit. ~~Dotnes neboli nahlásené klinicky relevantné interakcie.~~

Písomná informácia pre používateľa

- Oddiel 2

Upozornenia a opatrenia

Premena tramadolu prebieha za prítomnosti enzýmu v pečeni. Niektorí ľudia majú iný typ tohto enzýmu, čo na nich môže mať odlišný vplyv. U niektorých ľudí nemusí dôjsť k dostatočnému zmierneniu bolesti, u iných je zase vyššia pravdepodobnosť, že sa vyskytnú závažné vedľajšie účinky. Ak si všimnete ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, musíte prestať užívať tento liek a okamžite vyhľadať lekársku pomoc: pomalé alebo plytké dýchanie, zmätenosť, ospalosť, zúžené zreničky, pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť, zápcha a strata chuti do jedla.

Deti a dospelávajúci

Užívanie u detí s problémami s dýchaním

Neodporúča sa, aby tramadol užívali deti, ktoré majú problémy s dýchaním, keďže príznaky intoxikácie tramadolom u týchto detí môžu byť horšie.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Dojčenie

Tramadol sa vylučuje do materského mlieka. Z tohto dôvodu by ste nemali užívať <názov produktu> v období dojčenia viac než jedenkrát, a v prípade, že užijete <názov produktu> viac než jedenkrát, mali by ste prerušiť dojčenie.

- Oddiel 3

Ak prestanete užívať tramadol:

Nemali by ste prestať liek užívať, kým vám ho nevysadí lekár. Ak chcete prestať užívať tento liek, prekonzultujte to najskôr s vaším lekárom, a to predovšetkým v prípade, ak ste ho užívali dlhodobo. Váš lekár vám poradí, kedy a ako liek prestať užívať, čo môže znamenať, že budete postupne znižovať dávky s cieľom znížiť pravdepodobnosť výskytu zbytočných vedľajších účinkov (abstinenčné príznaky).

[.....]

- Oddiel 2 alebo oddiel 4

Ak sa v texte nachádza veta súvisiaca so skutočnosťou, že tramadol má nízky potenciál vzniku závislosti, ako je táto alebo podobná, má sa odstrániť:

~~Ak [XX] užívate dlhodobo, môže vzniknúť závislosť, riziko je však veľmi nízke.~~

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v januári 2018
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	12. marca 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11. mája 2018