

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za tramadol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi pregleda podatkov iz literature in ob upoštevanju mnenj, ki sta ju predložila delovna skupina za farmakogenomiko (PGWP) in Odbor za pediatrijo (PDCO), je odbor PRAC priporočil, da se v poglavje 4.4. povzetka glavnih značilnosti zdravila o presnovi tramadola z encimom CYP2D6 ter o njegovi uporabi pri otrocih v pooperacijskih okoliščinah in pri ogroženem dihanju doda močno opozorilo. Ker je zaradi pregleda razpoložljive literature in nadzora v obdobju trženja tveganje za odvisnost in odtegnitvene simptome bolje opredeljeno, je poleg tega treba ustrezno posodobiti poglavje 4.4. povzetka glavnih značilnosti zdravila. Ker so se v literaturi pojavile nove informacije o prisotnosti tramadola v mleku dojenih otrok, je odbor PRAC presodil, da je treba dopolniti informacije o dojenju v poglavju 4.6. Navodilo za uporabo se posodobi skladno s tem.

Za boljše razumevanje tveganja za toleranco na tramadol in razpoložljivih informacij o medsebojnem delovanju zdravil in tramadola je treba posodobiti tudi poglavji 4.4. in 5.2. Posodobitev navodila za uporabo v tem oziru ni potrebna, ker te spremembe v povzetku glavnih značilnosti zdravila ne vplivajo na informacije za bolnika.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za tramadol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) tramadol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo tramadol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelj/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo njeno stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Presnova z encimom CYP2D6

Tramadol se presnavlja z jetrnim encimom CYP2D6. Če bolniku tega encima primanjkuje ali je encim pri njem popolnoma odsoten, zadosten analgetični učinek morda ne bo dosežen. Po ocenah naj bi imelo to pomanjkanje do 7 % kavkazijske populacije. Če pa gre za bolnika, ki zdravilo presnavlja izredno hitro, obstaja tveganje za nastanek <neželenih učinkov> opioidne toksičnosti celo pri običajno predpisanih odmerkih. Splošni simptomi opioidne toksičnosti vključujejo zmedenost, zaspanost, plitvo dihanje, zožene zenice, navzeo, bruhanje, zaprtost in pomanjkanje teka. V hudih primerih lahko to vključuje tudi simptome cirkulatorne in respiratorne depresije, ki so lahko življenjsko nevarni in zelo redko smrtni. Ocene prevalence oseb, ki zdravilo izjemno hitro presnavljajo, v različnih populacijah so povzete spodaj:

<u>Populacija</u>	<u>Prevalenca v odstotkih</u>
<u>Afriška / etiopska</u>	<u>29 %</u>
<u>Afroameriška</u>	<u>od 3.4 % do 6.5 %</u>
<u>Azijska</u>	<u>od 1,2 % do 2 %</u>
<u>Kavkazijska</u>	<u>od 3,6 % do 6,5 %</u>
<u>Grška</u>	<u>6.0 %</u>
<u>Madžarska</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Severnoevropska</u>	<u>od 1 % do 2 %</u>

Pooperacijska uporaba pri otrocih

V objavljeni literaturi so poročali o tem, da vodi pooperacijsko dajanje tramadola pri otrocih po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji zaradi obstruktivne apneje med spanjem do redkih, toda življenjsko nevarnih neželenih dogodkov. Pri dajanju tramadola otrokom za pooperacijsko lajšanje bolečine sta potrebna izjemna previdnost in natančno opazovanje zaradi morebitnega pojava simptomov opioidne toksičnosti, vključno z respiratorno depresijo.

Otroci z ogroženim dihanjem

Uporaba tramadola ni priporočljiva pri otrocih, pri katerih je lahko ogroženo dihanje, vključno z otroki z nevromuskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, več poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. <Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome opioidne toksičnosti>.

Naslednji stavek v poglavju 4.4. je treba dopolniti na naslednji način:

~~Med dolgotrajnim jemanjem~~ Razvijejo se lahko toleranca, duševna in telesna odvisnost, **zlasti po dolgotrajnem jemanju.**

V poglavju 4.4 je treba dodati naslednje besedilo:

Če bolnik zdravljenja s tramadolom ne potrebuje več, je morda priporočljivo odmerek zmanjšati postopoma, da ne pride do odtegnitvenih simptomov.

V poglavju 4.4. je treba izbrisati naslednji stavek, kadar je zapisan:

~~Tramadol ima nizek potencial za razvoj odvisnosti~~

- Poglavje 4.6

Dodati je treba naslednji odstavek ali ga spremeniti, kot je ustrezno:

Dojenje

Približno 0,1 % materinega odmerka tramadola se izloči v mleko. Če mati prejema dnevni peroralni odmerek do 400 mg, je v obdobju takoj po porodu povprečna količina tramadola, ki jo zaužijejo dojeni otroci, 3 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Zato se tramadol med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je treba dojenje med zdravljenjem s tramadolom prekiniti. Po enkratnem odmerku tramadola dojenja običajno ni treba prekiniti.

- Poglavje 5.2

Naslednji odstavek je treba spremeniti na naslednji način:

[...]

Zaviranje enega ali obeh izoencimov CYP3A4 in CYP2D6, ki sodelujeta v biotransformaciji tramadola, lahko vpliva na plazemsko koncentracijo tramadola ali njegovih aktivnih presnovkov. ~~O klinični pomembnosti teh interakcij do zdaj niso poročali.~~

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Tramadol se v jetrih pretvarja z encimom. Nekateri ljudje imajo določeno različico tega encima in to lahko nanje različno vpliva. Pri nekaterih ljudeh ni zadostne ublažitve bolečine, pri drugih pa se verjetneje pojavijo resni neželeni učinki. Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, morate zdravlilo prenehati jemati in se takoj posvetovati z zdravnikom: počasno ali plitvo dihanje, zmedenost, zaspanost, majhne zenice, slabost ali bruhanje, zaprtost, pomanjkanje teka.

Otroci in mladostniki

Uporaba pri otrocih s težavami z dihanjem

Tramadol se za otroke s težavami z dihanjem ne priporoča, ker so lahko simptomi toksičnosti tramadola pri teh otrocih hujši.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Dojenje

Tramadol se izloča v materino mleko. Zato zdravila <ime zdravila> med dojenjem ne smete vzeti več kot enkrat oziroma morate prenehati z dojenjem, če zdravilo <ime zdravila> vzamete več kot enkrat.

- Poglavlje 3

Če ste prenehali jemati tramadol:

Tega zdravila ne smete prenehati jemati nenadoma, razen če vam tako naroči zdravnik. Če želite prenehati jemati svoje zdravilo, se o tem najprej pogovorite z zdravnikom, zlasti če ste ga jemali dolgo časa. Zdravnik vam bo svetoval o tem, kdaj in kako lahko zdravilo prenehate jemati, kar bo mogoče tako, da boste odmerek postopoma zmanjševali, da se zmanjša nevarnost nepotrebnih neželenih učinkov (odtegnitvenih simptomov).

[.....]

- Poglavlje 2 ali poglavje 4

Kadar je zapisano, je treba izbrisati vsak stavek, ki se nanaša na majhno možnost tramadola za nastanek odvisnosti, npr. naslednji ali podoben:

~~Med dolgotrajnim jemanjem zdravila [XX] se lahko razvije odvisnost, čeprav je tveganje za to zelo majhno.~~

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	12. marec 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. maj 2018