

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) tramadolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě přezkoumání údajů dostupných z literatury a s přihlédnutím ke vstupním údajům poskytnutým pracovní skupinou pro farmakogenomiku (PGWP) a Pediatrickým výborem (PDCO) doporučuje výbor PRAC doplnit důrazné upozornění do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku týkající se metabolismu tramadolu prostřednictvím CYP2D6, jakož i jeho použití u dětí po operaci a u dětí se zhoršenou respirační funkcí. Navíc vzhledem k tomu, že na základě hodnocení dostupné literatury a peregistračního sledování bylo popsáno také riziko závislosti a abstinenčních příznaků, měl by být bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku odpovídajícím způsobem aktualizován. Vzhledem k tomu, že z literatury vyplývají i nové informace týkající se přítomnosti tramadolu v mateřském mléce, výbor PRAC usoudil, že informace uvedené v bodě 4.6 týkající se kojení by měly být také pozměněny. Příbalová informace se odpovídajícím způsobem aktualizuje.

S ohledem na informace týkající se rizika tolerance vůči tramadolu a na dostupné informace o interakcích mezi léčivými přípravky a tramadolem by měly být body 4.4 a 5.2 aktualizovány. V tomto ohledu nejsou nutné žádné aktualizace příbalové informace, protože informace relevantní pro pacienty nejsou těmito změnami souhrnu údajů o přípravku dotčeny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tramadolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících tramadol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem tramadolu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé / držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba doplnit toto upozornění:

Metabolismus CYP2D6

Tramadol je metabolizován jaterním enzymem CYP2D6. Pokud má pacient deficit tohoto enzymu nebo mu enzym chybí úplně, nemusí být dosaženo odpovídajícího analgetického účinku. Odhady naznačují, že tímto deficitem trpí až 7 % kavkazské populace. Pokud však pacient patří mezi ultrarychlé metabolizátory, existuje riziko rozvoje <nežádoucích účinků> opioidní toxicity i při běžně předepisovaných dávkách.

Mezi obecné příznaky opioidní toxicity patří zmatenost, ospalost, mělké dýchání, zúžené zornice, nauzea, zvracení, zácpa a snížená chuť k jídlu. V závažných případech se může jednat o příznaky oběhového a respiračního útlumu, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně fatální. Odhady prevalence ultrarychlých metabolizátorů u různých populací jsou shrnuty níže:

<u>Populace</u>	<u>Prevalence (%)</u>
<u>africká/etiopská</u>	<u>29 %</u>
<u>afroamerická</u>	<u>3,4–6,5 %</u>
<u>asijská</u>	<u>1,2–2 %</u>
<u>kavkazská</u>	<u>3,6–6,5 %</u>
<u>řecká</u>	<u>6,0 %</u>
<u>maďarská</u>	<u>1,9 %</u>
<u>severoevropská</u>	<u>1–2 %</u>

Postoperační použití u dětí

V publikované literatuře se objevily zprávy, že tramadol podaný postoperačně dětem po tonzilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe vedl ke vzácným, avšak život ohrožujícím nežádoucím příhodám. Při podávání tramadolu dětem k úlevě od postoperační bolesti je nutné dbát mimořádné opatrnosti a je nutné pečlivé monitorování symptomů opioidní toxicity, včetně respirační deprese.

Děti se zhoršenou respirační funkcí

Tramadol se nedoporučuje používat u dětí, u nichž může být respirační funkce narušena, včetně dětí s neuromuskulárními chorobami, závažnými kardiologickými nebo respiračními onemocněními, infekcemi horních cest dýchacích nebo plic, mnohočetnými úrazy a dětí podstupujících rozsáhlé chirurgické zákroky. <Tyto faktory mohou zhoršit symptomy opioidní toxicity>.

Následující větu v bodě 4.4 je třeba pozměnit takto:

Při dlouhodobém užívání Může dojít k rozvoji tolerance a psychické nebo fyzické závislosti, a to zejména po dlouhodobém užívání.

Do bodu 4.4 je třeba doplnit tuto větu:

Pokud u pacienta již léčba tramadolem není nutná, je vhodné dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinenčním příznakům.

Pokud je uvedena, je třeba z bodu 4.4 vyjmout tuto větu:

~~Tramadol má nízký potenciál k rozvoji závislosti.~~

- Bod 4.6

Je třeba doplnit nebo pozměnit tento odstavec:

Kojení

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užitá matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku až do 400 mg, požije kojené dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky užitá matkou upravené dle hmotnosti matky. Z tohoto důvodu není vhodné tramadol užívat během kojení nebo je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit. Po jedné dávce tramadolu není obvykle nutné kojení přerušit.

- Bod 5.2

Následující odstavec je třeba pozměnit takto:

[....]

~~Inhibice jednoho nebo obou typů izoenzymů CYP3A4 a CYP2D6, které se podílejí na biotransformaci tramadolu, může ovlivnit plazmatickou koncentraci tramadolu nebo jeho aktivního metabolitu. Dříve nebyly hlášeny klinicky významné interakce.~~

Příbalová informace

- Bod 2

Upozornění a opatření

Tramadol se v játrech přeměňuje působením enzymu. U některých lidí se vyskytují varianty tohoto enzymu, což je může ovlivnit v různých ohledech. U některých osob se nemusí dostavit dostatečná úleva od bolesti, u jiných je zase pravděpodobnější, že se objeví závažné nežádoucí účinky. Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, musíte přestat tento léčivý přípravek užívat a vyhledat okamžitou lékařskou pomoc: pomalé nebo mělké dýchání, zmatenost, ospalost, zúžené zornice, pocit na zvracení nebo zvracení, zácpa, snížená chuť k jídlu.

Děti a dospívající

Použití u dětí, které mají potíže s dýcháním

Tramadol se nedoporučuje používat u dětí, které mají potíže s dýcháním, protože příznaky toxicity tramadolu mohou být u těchto dětí horší.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Kojení

Tramadol se vylučuje do mateřského mléka. Z tohoto důvodu byste neměla přípravek <název přípravku> užít během kojení více než jednou. Pokud užijete přípravek <název přípravku> více než jednou, měla byste přestat kojit.

- Bod 3

Jestliže jste přestal(a) užívat tramadol:

Pokud Vám to nenařídí lékař, neměl(a) byste tento léčivý přípravek přestat užívat náhle. Pokud chcete přípravek přestat užívat, porad'te se nejprve se svým lékařem, zvláště pokud jste ho užíval(a) po dlouhou dobu. Lékař vám poradí, kdy a jak přípravek vysadit. Může Vám doporučit dávku postupně snižovat, aby se snížila možnost výskytu zbytečných nežádoucích účinků (abstinenčních příznaků).

[.....]

- Bod 2 nebo bod 4

Pokud je uvedena věta týkající se nízkého potenciálu tramadolu k rozvoji závislosti, jako je tato nebo podobná věta, je třeba ji vyjmout:

Pokud se přípravek [XX] užívá dlouhou dobu, může dojít k závislosti, riziko je však velmi nízké.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12. března 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. května 2018