

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones
de la(s) autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el tramadol, las conclusiones científicas son las siguientes:

Basado en la revisión de los datos disponibles de bibliografía y teniendo en cuenta las aportaciones proporcionadas por el Grupo de Trabajo de Farmacogenómica (PGWP, por sus siglas en inglés) y el Comité Pediátrico (PDCO, por sus siglas en inglés), el PRAC recomienda añadir una advertencia clara en la sección 4.4 del RCP sobre el metabolismo del tramadol a través del CYP2D6, así como sobre su uso en niños en un contexto postoperatorio y con deterioro de la función respiratoria. Además, dado que los riesgos de dependencia y síntomas de abstinencia se han descrito mejor a través de la evaluación de la bibliografía disponible y de la vigilancia poscomercialización, la sección 4.4 del RCP se debe actualizar en consecuencia. Dado que de la bibliografía surgió nueva información sobre la presencia de tramadol en la leche de lactantes, el PRAC consideró que se debe modificar la información contenida en la sección 4.6 en relación con la lactancia materna. El prospecto se actualiza en consecuencia.

Para reflejar mejor el riesgo de tolerancia a tramadol y la información disponible sobre las interacciones farmacológicas de tramadol, se deben actualizar las secciones 4.4 y 5.2, respectivamente; no se precisan actualizaciones del prospecto a este respecto, ya que estos cambios del RCP no afectan a la información específica para el paciente.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para tramadol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) tramadol no se modifica, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen tramadol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Debe añadirse una advertencia en los siguientes términos:

Metabolismo del CYP2D6

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7 % de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar <efectos adversos> de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación :

<u>Población</u>	<u>Prevalencia %</u>
<u>Africana /etíope</u>	<u>29 %</u>
<u>Afroamericana</u>	<u>3,4 % a 6,5 %</u>
<u>Asiática</u>	<u>1,2 % a 2 %</u>
<u>Caucásica</u>	<u>3,6 % a 6,5 %</u>
<u>Griega</u>	<u>6,0 %</u>
<u>Húngara</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Europea del norte</u>	<u>1 % a 2 %</u>

Uso postoperatorio en niños

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

Niños con deterioro de la función respiratoria

No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. <Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides>.

Se debe modificar la siguiente frase en la sección 4.4:

~~Uso a largo plazo~~ Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, **en especial especial después del uso a largo plazo.**

Se debe añadir la siguiente frase en la sección 4.4:

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

En su caso, se debe eliminar la siguiente frase de la sección 4.4 como se detalla:

~~Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo.~~

- Sección 4.6

Se debe añadir o modificar el siguiente párrafo como se detalla:

Lactancia

Aproximadamente, el 0,1 % de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el período inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3 % de la dosis materna ajustada al peso. Por este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

- Sección 5.2

El párrafo siguiente se debe modificar como se detalla:

[...]

La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 que intervienen en la biotransformación del tramadol puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. ~~Hasta ahora no se han notificado interacciones clínicamente relevantes.~~

Prospecto

- Sección 2

Advertencias y precauciones

El tramadol es transformado en hígado por una enzima. Algunas personas tienen una variación de esta enzima y esto puede afectar a cada persona de formas diferentes. En algunas personas, es posible que no se consiga un alivio suficiente del dolor, mientras que otras personas tienen más probabilidades de sufrir efectos adversos graves. Si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos, debe dejar de tomar este medicamento y consultar con un médico de inmediato: respiración lenta o superficial, confusión, somnolencia, pupilas contraídas, malestar general o vómitos, estreñimiento, falta de apetito.

Niños y adolescentes

Uso en niños con problemas respiratorios

No se recomienda el uso de tramadol en niños con problemas respiratorios, ya que los síntomas de la toxicidad por tramadol pueden empeorar en estos niños.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Lactancia

El tramadol se excreta en la leche materna. Por este motivo, no debe tomar <nombre del producto> más de una vez durante la lactancia, o si toma <nombre del producto> más de una vez, debe interrumpir la lactancia.

- **Sección 3**

Si interrumpe el tratamiento con tramadol:

No debe dejar de tomar de repente este medicamento a menos que se lo indique su médico. Si desea dejar de tomar su medicamento, hable primero con su médico, sobre todo si lo ha estado tomando durante mucho tiempo. Su médico le informará cuándo y cómo interrumpirlo, lo que puede hacerse reduciendo la dosis gradualmente para reducir la probabilidad de sufrir efectos adversos innecesarios (síntomas de abstinencia).

[...]

- **Sección 2 o Sección 4**

En este caso, se deben eliminar las frases que indiquen que el tramadol tiene un potencial de dependencia bajo, como la siguiente o similares:

~~Si se toma [XX] durante un período prolongado, puede aparecer dependencia, aunque el riesgo es muy bajo.~~

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de enero de 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	12/03/2018
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	11/03/2018