

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la / des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le tramadol, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Sur la base de l'examen des données disponibles dans la littérature et des contributions apportées par le groupe de travail sur la pharmacogénomique (PGWP) et le comité pédiatrique (PDCO), le PRAC recommande l'ajout d'une mise en garde forte en rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) quant à la métabolisation du tramadol par le cytochrome CYP2D6, et quant à son utilisation en postopératoire chez les enfants dont la fonction respiratoire est altérée.

De plus, suite à l'évaluation des données disponibles émanant de la littérature et de la surveillance après mise sur le marché, il en résulte une meilleure caractérisation des risques de dépendance et de symptômes de sevrage justifiant une mise à jour en conséquence de la rubrique 4.4 du RCP.

Au regard de nouvelles informations apportées par la littérature au sujet de la présence de tramadol dans le lait maternel, le PRAC a estimé que les informations en rubrique 4.6 du RCP concernant l'allaitement devaient être modifiées. La notice patient sera mise à jour en conséquence.

Afin de refléter au mieux les risques de tolérance au tramadol et les informations disponibles sur les interactions médicamenteuses avec le tramadol, les rubriques 4.4 et 5.2, respectivement, doivent être mises à jour. Concernant ces modifications, aucune mise à jour de la notice n'est nécessaire, les informations destinées aux patients n'étant pas affectées par les changements apportés au RCP.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au tramadol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du tramadol demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a conclu que l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de l'évaluation des PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du tramadol sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/les titulaires de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Un avertissement doit être ajouté comme suit:

Métabolisme par le CYP2D6

Le tramadol est métabolisé par l'intermédiaire d'une enzyme hépatique, le CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme chez le patient, l'effet analgésique attendu pourra ne pas être obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il existe un risque, même à dose recommandée, de manifestation d'effets indésirables liés à la toxicité des opiacés.

Les symptômes généraux de toxicité des opiacés incluent une confusion mentale, une somnolence, une respiration superficielle, des pupilles contractées, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter les symptômes d'une défaillance circulatoire et respiratoire pouvant engager le pronostic vital et conduire à une issue fatale dans de très rares cas.

Les prévalences estimées de métaboliseurs ultra-rapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous:

<u>Population</u>	<u>% de prévalence</u>
<u>Africain / Éthiopien</u>	<u>29 %</u>
<u>Afro-américain</u>	<u>de 3,4 % à 6,5 %</u>
<u>Asiatique</u>	<u>de 1,2 % à 2 %</u>
<u>Caucasien</u>	<u>de 3,6 % à 6,5 %</u>
<u>Grec</u>	<u>6,0 %</u>
<u>Hongrois</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Européen du Nord</u>	<u>de 1 % à 2 %</u>

Utilisation postopératoire chez les enfants

La littérature rapporte des cas de tramadol administré à des enfants en postopératoire après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre du traitement de l'apnée obstructive du sommeil, ayant mené à des événements indésirables rares mais pouvant engager le pronostic vital. L'administration de tramadol à des enfants pour le soulagement de douleurs postopératoires doit être sujette à la plus grande prudence et doit s'accompagner d'une étroite surveillance des symptômes en lien avec la toxicité des opiacés, notamment la dépression respiratoire.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

L'utilisation du tramadol n'est pas recommandée chez les enfants présentant une fonction respiratoire altérée, notamment en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatismes ou d'interventions chirurgicales lourdes. <Ces facteurs sont susceptibles d'aggraver les symptômes de toxicité des opiacés>.

La phrase suivante de la rubrique 4.4 doit être modifiée comme suit:

~~En cas d'utilisation à long terme~~ Une tolérance, ainsi qu'une dépendance physique et psychique peuvent survenir, **particulièrement après une utilisation au long cours.**

La phrase suivante doit être ajoutée dans la rubrique 4.4:

En cas d'arrêt de traitement par tramadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose afin d'éviter les symptômes de sevrage.

Le cas échéant, la phrase suivante de la rubrique 4.4 doit être supprimée comme suit:

~~Le tramadol possède un faible potentiel de dépendance.~~

- Rubrique 4.6

Le paragraphe suivant doit être ajouté ou modifié comme suit :

Allaitement

Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est excrété dans le lait maternel. Durant la période du post-partum immédiat, une prise orale quotidienne jusqu'à 400 mg de tramadol par la mère correspond à une quantité moyenne de tramadol ingérée par le nourrisson allaité de 3 % de la dose prise par la mère ajustée au poids corporel. Ainsi, il convient soit de ne pas utiliser le tramadol pendant la lactation, soit d'interrompre l'allaitement lors d'un traitement par tramadol. L'interruption de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire à la suite d'une prise unique de tramadol.

- Rubrique 5.2

Le paragraphe suivant doit être modifié comme suit:

[....]

L'inhibition de l'un ou des deux cytochromes CYP3A4 et CYP2D6 participant à la biotransformation du tramadol peut modifier la concentration plasmatique du tramadol ou de ses métabolites actifs. ~~À ce jour, aucune interaction cliniquement significative n'a été révélée.~~

Notice

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Le tramadol est transformé dans le foie par une enzyme. Des variations au niveau de cette enzyme sont présentes chez certains patients, ce qui peut avoir des conséquences différentes selon les personnes. Chez certains, la douleur pourra ne pas être suffisamment soulagée, tandis que d'autres seront plus susceptibles de présenter des effets indésirables graves. Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, vous devez arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement un médecin : respiration lente ou superficielle, confusion, somnolence, rétrécissement des pupilles, nausées ou vomissements, constipation, perte d'appétit.

Enfants et adolescents

Utilisation chez les enfants présentant des problèmes respiratoires

Le tramadol n'est pas recommandé chez les enfants présentant des problèmes respiratoires car les symptômes de toxicité du tramadol peuvent être plus graves chez ces enfants.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Allaitement

Le tramadol est excrété dans le lait maternel. Pour cette raison, vous ne devez pas prendre de <nom du produit> plus d'une fois au cours de la période d'allaitement ou, si vous prenez du <nom du produit> plus d'une fois, vous devez interrompre l'allaitement.

- Rubrique 3

Si vous arrêtez de prendre du tramadol :

Vous ne devez pas arrêter brutalement de prendre ce médicament, sauf indication contraire de votre médecin. Si vous souhaitez arrêter de prendre ce médicament, parlez-en d'abord à votre médecin, surtout si vous en prenez depuis longtemps. Votre médecin vous indiquera quand et comment arrêter, ceci pourra s'effectuer en diminuant progressivement la dose afin de réduire les risques d'apparition d'effets indésirables évitables (symptômes de sevrage).

[.....]

- Rubrique 2 ou Rubrique 4

Le cas échéant, toute libellé mentionnant que le tramadol possède un faible potentiel de dépendance, tel que présenté ci-dessous (ou tout libellé analogue), doit être retiré :

~~Si [XX] est pris sur une longue période, un risque de dépendance, bien que très faible, peut survenir.~~

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de janvier 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	12 mars 2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	11 mai 2018