

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della(e)
autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per tramadolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base del riesame dei dati disponibili dalla letteratura e alla luce dei contributi forniti dal gruppo di lavoro in farmacogenomica (*Pharmacogenomics working party*, PGWP) e dal comitato pediatrico (*Paediatric Committee*, PDCO), il PRAC raccomanda di inserire nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto un'importante avvertenza relativa al metabolismo di tramadolo tramite CYP2D6, nonché al suo utilizzo nei bambini in ambito post-operatorio e affetti da funzione respiratoria compromessa. Inoltre, poiché i rischi di dipendenza e i sintomi di astinenza sono stati caratterizzati in modo più completo attraverso la valutazione della letteratura disponibile e della sorveglianza successiva all'immissione in commercio, il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere aggiornato di conseguenza. Dal momento che sono emerse nuove informazioni dalla letteratura in merito alla presenza di tramadolo nel latte di lattanti allattati al seno, il PRAC ha ritenuto che le informazioni contenute nel paragrafo 4.6 relative all'allattamento debbano essere modificate. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

Per mettere in evidenza in modo più adeguato il rischio di tolleranza al tramadolo e le informazioni disponibili sulle interazioni farmaco-farmaco del tramadolo, i paragrafi 4.4 e 5.2 devono essere rispettivamente aggiornati; a questo riguardo, non sono necessari aggiornamenti del foglio illustrativo, poiché le informazioni specifiche per il paziente non sono interessate da dette modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tramadolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) tramadolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti tramadolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del(i) medicinale(i)
autorizzato(i) a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

Metabolismo del CYP2D6

Il tramadolo viene metabolizzato dall'enzima epatico CYP2D6. Se un paziente mostra una carenza di questo enzima o ne è completamente privo, potrebbe non ottenere un adeguato effetto analgesico. Le stime indicano che fino al 7 % della popolazione caucasica potrebbe presentare questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore ultra rapido, esiste il rischio di sviluppare <effetti indesiderati> di tossicità da oppioidi anche a dosaggi comunemente prescritti.

Sintomi generali di tossicità da oppioidi comprendono confusione, sonnolenza, respiro superficiale, pupille contratte, nausea, vomito, stipsi e mancanza di appetito. Nei casi gravi, ciò può includere sintomi di depressione circolatoria e respiratoria, che possono mettere in pericolo la vita e molto raramente essere fatali. Le stime sulla prevalenza di metabolizzatori ultra rapidi in diverse popolazioni sono riassunte di seguito:

<u>Popolazione</u>	<u>Prevalenza %</u>
<u>Africana/Etiope</u>	<u>29 %</u>
<u>Afroamericana</u>	<u>da 3,4 % a 6,5 %</u>
<u>Asiatica</u>	<u>da 1,2 % a 2 %</u>
<u>Caucasica</u>	<u>da 3,6 % a 6,5 %</u>
<u>Greca</u>	<u>6,0 %</u>
<u>Ungherese</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Nordeuropea</u>	<u>da 1 % a 2 %</u>

Uso post-operatorio nei bambini

Nella letteratura pubblicata ci sono state segnalazioni relative al fatto che tramadolo somministrato in ambito post-operatorio nei bambini a seguito di tonsillectomia e/o adenoidectomia per apnea ostruttiva nel sonno, ha portato al verificarsi di eventi avversi rari ma pericolosi per la vita. Occorre adottare estrema cautela quando tramadolo viene somministrato ai bambini per alleviare il dolore post-operatorio e deve essere accompagnata da un attento monitoraggio dei sintomi di tossicità da oppioidi, inclusa la depressione respiratoria.

Bambini con funzione respiratoria compromessa

L'uso di tramadolo non è raccomandato nei bambini in cui la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, tra cui patologie neuromuscolari, gravi patologie cardiache o respiratorie, infezioni delle vie respiratorie superiori o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche complesse. <Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da oppioidi>.

La seguente frase del paragrafo 4.4 deve essere modificata come specificato:

~~In caso di terapie a lungo termine~~ Possono svilupparsi tolleranza, dipendenza psichica e fisica, **soprattutto a seguito di terapie a lungo termine.**

La seguente frase deve essere aggiunta nel paragrafo 4.4:

Se un paziente non necessita più della terapia con tramadolo, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose onde prevenire i sintomi di astinenza.

Ove presente, la seguente frase del paragrafo 4.4 deve essere rimossa come specificato:

~~Tramadolo ha un basso potenziale di dipendenza~~

- Paragrafo 4.6

Il seguente paragrafo deve essere inserito o modificato come specificato:

Allattamento

Circa lo 0,1 % della dose di tramadolo assunto dalla madre viene escreto nel latte materno. Nell'immediata fase puerperale, per un dosaggio giornaliero materno per via orale fino a 400 mg, ciò corrisponde a una quantità media di tramadolo ingerito dai neonati allattati al seno pari al 3 % della dose aggiustata per il peso della madre. Per questo motivo, tramadolo non deve essere usato durante l'allattamento o, in alternativa, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. L'interruzione dell'allattamento non è generalmente necessaria a seguito di una singola dose di tramadolo.

- Paragrafo 5.2

Il seguente paragrafo deve essere modificato come specificato:

[....]

L'inibizione di uno o di entrambi i tipi degli isoenzimi CYP3A4 e CYP2D6 coinvolti nella biotrasformazione di tramadolo può alterare la concentrazione plasmatica di tramadolo o del suo metabolita attivo. ~~Finora, non sono state riportate interazioni clinicamente rilevanti.~~

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Tramadolo viene trasformato nel fegato da un enzima. Alcune persone presentano una variazione di questo enzima, il che può avere su di loro effetti diversi. Alcune persone potrebbero non ottenere un sufficiente sollievo dal dolore, ma altre persone potrebbero presentare gravi effetti indesiderati. Se nota uno dei seguenti effetti indesiderati, deve interrompere l'assunzione di questo medicinale e consultare immediatamente un medico: respiro rallentato o superficiale, confusione, sonnolenza, pupille contratte, sensazione di star male o malessere, stipsi, mancanza di appetito.

Bambini e adolescenti

Uso nei bambini con problemi respiratori

Tramadolo non è raccomandato nei bambini con problemi respiratori, poiché in questi bambini i sintomi di tossicità da tramadolo potrebbero essere peggiori.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Allattamento

Tramadolo viene escreto nel latte materno. Per questo motivo, non deve assumere <nome del prodotto> più di una volta durante l'allattamento o, in alternativa, se assume <nome del prodotto> più di una volta, deve interrompere l'allattamento.

- Paragrafo 3

Se interrompe il trattamento con tramadolo:

Non deve interrompere improvvisamente l'assunzione di questo medicinale, a meno che non lo prescriva il medico. Se intende interrompere l'assunzione del medicinale, ne parli prima con il medico, soprattutto se lo assume da molto tempo. Il medico le consiglierà quando e come interromperlo, il che può avvenire diminuendo gradualmente la dose per ridurre la probabilità di sviluppare effetti indesiderati non necessari (sintomi di astinenza).

[.....]

- Paragrafo 2 o Paragrafo 4

Ove presente, deve essere rimossa qualsiasi indicazione relativa al basso potenziale di dipendenza di tramadolo, come la seguente o simili:

~~Se [XX] viene assunto per un lungo periodo di tempo può verificarsi dipendenza, sebbene il rischio sia molto basso.~~

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	12/03/2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11/05/2018