

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o tramadol, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base na revisão dos dados disponíveis na literatura e tendo em conta os dados fornecidos pelo grupo de trabalho de Farmacogenómica (PGWP) e pelo Comité Pediátrico (PDCO), o PRAC recomenda a adição de uma advertência forte na secção 4.4 do RCM sobre o metabolismo do tramadol via CYP2D6, bem como sobre a sua utilização em crianças em contexto pós-operatório e com função respiratória comprometida. Para além disso, uma vez que os riscos de dependência e os sintomas de abstinência da terapêutica foram melhor caracterizados através da avaliação da literatura disponível e da vigilância pós-comercialização, a secção 4.4 do RCM deve ser atualizada em conformidade. Dado o surgimento de novas informações na literatura quanto à presença de tramadol no leite materno, o PRAC considerou que é necessário alterar a informação incluída na secção 4.6 relativa à amamentação. O Folheto Informativo é atualizado em conformidade.

Para refletir de forma mais adequada o risco de tolerância ao tramadol e as informações disponíveis sobre as interações fármaco-fármaco do tramadol, as secções 4.4 e 5.2 devem ser atualizadas, respetivamente; não são necessárias atualizações do Folheto Informativo, uma vez que as informações específicas para o doente não são afetadas por estas alterações do RCM.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao tramadol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tramadol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm tramadol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e os titulares/requerentes das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser acrescentada uma advertência com a seguinte redação:

Metabolismo via CYP2D6

O tramadol é metabolizado pela enzima hepática CYP2D6. Se o doente tiver uma deficiência ou uma total ausência desta enzima, poderá não ser obtido um efeito analgésico adequado. As estimativas indicam que até 7 % da população caucasiana pode ter esta deficiência. Contudo, se o doente for um metabolizador ultrarrápido, existe o risco de desenvolver <efeitos secundários> de toxicidade opioide, mesmo nas doses habitualmente prescritas. Os sintomas gerais de toxicidade opioide incluem confusão, sonolência, respiração superficial, contração das pupilas, náuseas, vômitos, obstipação e falta de apetite. Em casos graves, tal pode incluir sintomas de depressão circulatória e respiratória, que podem constituir perigo de vida e, em casos muito raros, ser fatais. As estimativas da prevalência de metabolizadores ultrarrápidos em diferentes populações são resumidas a seguir:

<u>População</u>	<u>Prevalência (%)</u>
<u>Africana / Etíope</u>	<u>29 %</u>
<u>Afro-americana</u>	<u>3.4 % a 6.5 %</u>
<u>Asiática</u>	<u>1,2 % a 2 %</u>
<u>Caucasiana</u>	<u>3.6 % a 6,5 %</u>
<u>Grega</u>	<u>6.0 %</u>
<u>Húngara</u>	<u>1,9 %</u>
<u>Norte da Europa</u>	<u>1 % a 2 %</u>

Utilização pós-operatória em crianças

Na literatura publicada há relatos de casos em que o tramadol administrado a crianças, no pós-operatório de uma amigdalectomia e/ou adenoidectomia para a apneia obstrutiva do sono, levou a efeitos adversos raros, mas potencialmente fatais. Devem ser tomadas precauções extremas quando o tramadol é administrado a crianças para o alívio da dor pós-operatória, sendo necessária uma monitorização cuidadosa para a deteção de sintomas de toxicidade opioide, incluindo depressão respiratória.

Crianças com função respiratória comprometida

A utilização do tramadol não é recomendada em crianças cuja função respiratória possa estar comprometida, incluindo distúrbios neuromusculares, condições cardíacas ou respiratórias graves, infeções do trato respiratório superior ou pulmonares, politraumatismo ou procedimentos cirúrgicos extensos. <Estes fatores podem agravar os sintomas de toxicidade opioide>.

A seguinte frase da secção 4.4 deve ser alterada conforme descrito:

~~No caso de utilização prolongada~~ Podem desenvolver-se tolerância, dependência psicológica e dependência física, especialmente após utilização prolongada.

A seguinte frase deve ser acrescentada na secção 4.4:

Quando o doente não necessita mais da terapêutica com tramadol, pode ser aconselhável diminuir a dose gradualmente para prevenir os sintomas de abstinência.

Se estiver presente, a seguinte frase da secção 4.4 deve ser removida como descrito:

~~O tramadol tem um baixo potencial de dependência~~

- Secção 4.6

O parágrafo seguinte deve ser adicionado ou alterado conforme descrito:

Amamentação

Aproximadamente 0,1 % da dose materna de tramadol é excretada no leite materno. No período pós-parto imediato, uma dose diária oral materna de até 400 mg corresponde a uma quantidade média de tramadol, ingerida pelos lactentes, de 3 % da dose materna ajustada ao peso. Por este motivo, o tramadol não deve ser utilizado durante o aleitamento ou, em alternativa, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com tramadol. A descontinuação da amamentação não é geralmente necessária na sequência de uma dose única de tramadol.

- Secção 5.2

O parágrafo seguinte deve ser alterado conforme descrito:

[....]

A inibição de um ou de ambos os tipos das isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6 envolvidas na biotransformação do tramadol pode afetar a concentração plasmática do tramadol ou do seu metabolito ativo. ~~Até agora, não foram comunicadas interações clinicamente relevantes.~~

Folheto Informativo

- Secção 2

Advertências e precauções

O tramadol é transformado no fígado por uma enzima. Algumas pessoas têm uma alteração desta enzima, o que as pode afetar de diferentes formas. Enquanto algumas pessoas podem não ter alívio da dor suficiente, outras pessoas são mais suscetíveis a apresentarem efeitos secundários graves. Se notar algum dos seguintes efeitos secundários, deve deixar de tomar este medicamento e procurar assistência médica imediatamente: respiração lenta ou superficial, confusão, sonolência, contração das pupilas, náuseas (enjoo) ou vômitos, obstipação (prisão de ventre), falta de apetite.

Crianças e adolescentes

Utilização em crianças com problemas respiratórios

O tramadol não é recomendado em crianças com problemas respiratórios, uma vez que os sintomas de toxicidade do tramadol podem ser piores nestas crianças.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Amamentação

O tramadol é excretado no leite materno. Por este motivo, não deve tomar <nome do medicamento> mais do que uma vez durante a amamentação ou, em alternativa, se tomar <nome do medicamento> mais do que uma vez, deve deixar de amamentar.

- Secção 3

Se parar de tomar tramadol:

Não deve deixar de tomar este medicamento repentinamente, a menos que o seu médico o tenha indicado. Se quiser parar de tomar o medicamento, fale primeiro com o seu médico, em especial se o estiver a tomar há muito tempo. O seu médico irá aconselhar-lhe quando e como parar, o que pode ser através de uma diminuição gradual da dose para reduzir a probabilidade de desenvolver efeitos secundários desnecessários (sintomas de abstinência).
[.....]

- Secção 2 ou Secção 4

Se estiver presente, qualquer frase relativa ao facto de o tramadol apresentar um baixo potencial de dependência, como a seguinte ou outra semelhante, deve ser removida:

~~Se [XX] for tomado durante um longo período de tempo, pode ocorrer dependência, embora o risco seja muito baixo.~~

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de janeiro de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	12 de março de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	11 de maio de 2018