

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru tramadol, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza analizării datelor disponibile din literatura de specialitate și având în vedere contribuțiile grupului de lucru pentru farmacogenetică (PGWP) și ale Comitetului pediatric (PDCO), PRAC recomandă adăugarea la punctul 4.4 din RCP a unei atenționări stricte cu privire la metabolizarea tramadolului pe calea CYP2D6, precum și cu privire la utilizarea acestuia la copii cu funcție respiratorie compromisă în condiții post-operatorii. În plus, întrucât riscurile de dependență și de simptome de sevraj au fost caracterizate mai bine ca urmare a evaluării literaturii de specialitate disponibile și a supravegherii ulterioare punerii pe piață, punctul 4.4 din RCP trebuie să fie actualizat în consecință. Deoarece din literatura de specialitate au rezultat noi informații cu privire la prezența tramadolului în laptele pe care îl primesc sugarii alăptați la sân, PRAC a considerat că informațiile referitoare la alăptare de la punctul 4.6 trebuie modificate. Prospectul se actualizează în consecință.

Pentru a reflecta mai bine riscul de toleranță la tramadol și informațiile disponibile privind interacțiunile dintre tramadol și alte medicamente, trebuie actualizate punctele 4.4 și, respectiv, 5.2; nu este necesară o actualizare a prospectului în acest sens, întrucât informațiile destinate pacienților nu sunt afectate de aceste modificări ale RCP-ului.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tramadol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin tramadol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin tramadol, CMDh recomandă ca statele membre interesate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare poziția CMDh în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul / medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Metabolizarea prin CYP2D6

Tramadolul este metabolizat de enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, este posibil să nu se obțină un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7 % din populația caucaziană poate avea acest deficit. În schimb, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid, există riscul de apariție a <reacțiilor adverse ale> toxicității induse de opioide, chiar și la dozele prescrise uzual. Simptomele generale ale toxicității induse de opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, micșorarea pupilelor, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale. Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

<u>Populația</u>	<u>Prevalența %</u>
<u>Africană/etiopiană</u>	<u>29 %</u>
<u>Afro-americană</u>	<u>3.4 % - 6.5 %</u>
<u>Asiatică</u>	<u>1.2 % - 2 %</u>
<u>Caucasiană</u>	<u>3.6 % - 6.5 %</u>
<u>Greacă</u>	<u>6.0 %</u>
<u>Ungară</u>	<u>1.9 %</u>
<u>Nord-europeană</u>	<u>1 % - 2 %</u>

Utilizarea post-operatorie la copii

În literatura de specialitate publicată au existat raportări despre faptul că administrarea post-operatorie a tramadolului la copii, după efectuarea unei tonsilectomii și/sau a unei adenoidectomii pentru tratarea sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol. Atunci când tramadolul se administrează la copii pentru ameliorarea durerii post-operatorii, trebuie dat dovadă de o prudență deosebită, asociată cu o monitorizare strictă pentru depistarea simptomelor de toxicitate indusă de opioide, inclusiv a deprimării respiratorii.

Copii cu funcția respiratorie compromisă

Utilizarea tramadolului nu este recomandată la copiii a căror funcție respiratorie ar putea fi compromisă, inclusiv în cazul copiilor cu tulburări neuromusculare, cu afecțiuni cardiace sau respiratorii severe, cu infecții pulmonare sau ale tractului respirator superior, cu politraumatisme sau care au fost supuși unor proceduri chirurgicale ample. <Acești factori pot agrava simptomele toxicității induse de opioide>.

Următoarea frază de la punctul 4.4 trebuie să fie modificată după cum se detaliază mai jos:

În cazul tratamentului de lungă durată, Se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și psihică, în special după utilizarea de lungă durată.

La punctul 4.4 trebuie adăugată următoarea frază:

Când pacientul nu mai necesită terapia cu tramadol, poate fi recomandabil să se micșoreze treptat doza pentru a se preveni simptomele de sevraj.

Când există, următoarea frază de la punctul 4.4 trebuie să fie eliminată după cum se detaliază mai jos:

~~Tramadolul are un potențial mic de a da dependență~~

- Punctul 4.6

Următorul paragraf trebuie să fie adăugat sau modificat după cum se detaliază mai jos:

Alăptarea

Aproximativ 0,1 % din doza de tramadol administrată mamei se excretă în laptele matern. În perioada post-partum imediată, pentru o doză zilnică de până la 400 mg administrată mamei pe cale orală, cantitatea medie corespunzătoare de tramadol ingerată de sugarii alăptați la sân este de 3 % din doza ajustată în funcție de greutatea mamei. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. În general, nu este necesar să se întrerupă alăptarea în urma unei singure doze de tramadol.

- Punctul 5.2

Următorul paragraf trebuie modificat după cum se detaliază mai jos:

[....]

Inhibarea uneia sau ambelor tipuri de izoenzime CYP3A4 și CYP2D6 implicate în biotransformarea tramadolului poate afecta concentrația plasmatică a tramadolului sau a metabolitului său activ. ~~Până în prezent, nu s-au raportat interacțiuni semnificative clinice.~~

Prospect

- Punctul 2

Atenționări și precauții

Tramadolul este transformat de o enzimă de la nivelul ficatului. Unele persoane prezintă o variantă a acestei enzime, lucru care le poate afecta în diferite moduri. La unele persoane este posibil să nu se producă o ameliorare suficientă a durerii, în timp ce alte persoane sunt mai predispuse la apariția de reacții adverse grave. Trebuie să opriți administrarea medicamentului și să solicitați imediat sfatul medicului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse: respirație lentă sau superficială, confuzie, somnolență, micșorarea pupilelor, senzație de rău sau stare de rău, constipație, lipsa poftei de mâncare.

Copii și adolescenți

Utilizarea la copii cu probleme respiratorii

Tramadolul nu este recomandat la copiii cu probleme respiratorii, deoarece simptomele toxicității induse de tramadol pot fi mai grave la acești copii.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea

Tramadolul se excretă în laptele uman. Din acest motiv, nu trebuie să luați <numele medicamentului> mai mult de o dată în timpul alăptării sau, alternativ, dacă luați <numele medicamentului> mai mult de o dată, trebuie să întrerupeți alăptarea.

- Punctul 3

Dacă încetați să luați tramadol:

Nu trebuie să opriți brusc tratamentul cu acest medicament decât dacă medicul vă indică acest lucru. Dacă doriți să nu mai luați medicamentul, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, în special dacă ați luat acest medicament o perioadă lungă de timp. Medicul vă va recomanda când și cum să opriți tratamentul, posibil prin micșorarea treptată a dozei pentru a reduce probabilitatea de apariție a unor reacții adverse nedorite (simptome de sevraj).

[.....]

- Punctul 2 sau punctul 4

Când există, orice afirmație în legătură cu faptul că tramadolul are un potențial scăzut de a da dependență, cum ar fi următoarea sau altele asemănătoare, trebuie să fie eliminată:

~~Dacă [XX] este utilizat pe o perioadă lungă de timp poate apărea dependența, deși riscul este foarte mic.~~

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din ianuarie 2018
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	12 martie 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11 mai 2018