



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 March 2016
EMA/319353/2016 Corr.
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: paracetamol / tramadol

Procedure no.: PSUSA/00002310/201508



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for paracetamol / tramadol, the scientific conclusions are as follows:

In this PSUR, the MAHs were asked to submit a cumulative review of cases of tramadol exposure during breast-feeding. The search retrieved 15 ICSRs in which adverse events were reported, including CNS depression symptoms in 7 cases, which is a known consequence of opioid-exposure in breast-fed children. However, the reports were poorly documented and no new relevant information was identified. Thirteen relevant publications were identified, of which one contained original data. This publication reports data from a trial evaluating the transfer of tramadol and its first metabolite into transitional milk at day 2–4 post caesarean section. Based on these results, in line with recently updated calculation guidance, an exclusively breastfed infant would receive a mean maternal weight-adjusted dosage of approximately 3%. The PRAC considered that this should be appropriately reflected in the product information. Further, in pharmacokinetic studies in early newborns, slow but significant O-demethyl-tramadol formation was reported, while immature glucuronidation and renal functions may slow elimination of this metabolite. The PRAC concluded that, the impact of the potential accumulation of O-demethyl-tramadol in newborns resulting from repeated ingestion of tramadol and O-demethyl-tramadol with the mother milk cannot be estimated to a sufficient extent. Therefore, in order to avoid potential accumulation in newborns, breastfeeding mothers should not be administered repetitive doses of paracetamol / tramadol; alternatively breastfeeding should be interrupted during prolonged paracetamol / tramadol treatment.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSURs, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing paracetamol / tramadol, were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for paracetamol / tramadol the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) paracetamol / tramadol is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing paracetamol / tramadol are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

[The existing Summary of Product Characteristics shall be amended (insertion, replacement or deletion of the text, as appropriate) to reflect the agreed wording as provided below]

Summary of Product Characteristics

- Section 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

[...]

Breast-feeding

Approximately 0.1% of the maternal dose of tramadol is excreted in breast milk. In the immediate post-partum period, for maternal oral daily dosage up to 400 mg, this corresponds to a mean amount of tramadol ingested by breast-fed infants of 3% of the maternal weight-adjusted dosage. For this reason tramadol should not be used during lactation or alternatively, breast-feeding should be discontinued during treatment with tramadol. Discontinuation of breast-feeding is generally not necessary following a single dose of tramadol.

[...]

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike-through~~)

[The existing Package Leaflet shall be amended (insertion, replacement or deletion of the text, as appropriate) to reflect the agreed wording as provided below]

Package Leaflet

The package leaflet should be updated accordingly as follows:

- Section 2

[...]

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Breast-feeding

Tramadol is excreted into breast milk. For this reason, you should not take <product name> more than once during breast-feeding, or alternatively, if you take <product name> more than once, you should stop breast-feeding.

[...]

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	March 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	15 May 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	14 July 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за парацетамол/трамадол научните заключения са, както следва:

В този ПАДБ, ПРУ са задължени да представят кумулативен преглед за случаи на експозиция на трамадол по време на кърмене. При проучването са събрани 15 индивидуални съобщения за нежелани лекарствени реакции (ICSRs), включително симптоми на потискане на ЦНС в 7 случая, което е последицие от експозицията на опиоиди при деца, които са на кърма. Въпреки това, докладите са зле документирани и не е открита нова значима информация.

Идентифицирани са тринадесет значими публикации, в една от които се съдържат достоверни данни. Тази публикация съобщава данните от изпитване, при което се оценява преминаването на трамадол и първия му метаболит в преходната кърма на ден 2-4 след цезарово сечение. На базата на тези резултати и в съответствие с актуалните ръководства, едно кърмаче, което е основно на кърма ще приеме средно около 3% от дозата, адаптирана спрямо теглото на майката. PRAC счита, че това трябва да бъде отразено в продуктовата информация. Освен това при фармакокинетичните изпитвания при новородени се съобщава за значимо образуване на О-десметилтрамадол, в резултат на което недоразвитата все още бъбречна функция на новороденото, както и слабото глюкорунидиране, забавят елиминирането на този метаболит. PRAC заключава, че въздействието от потенциалното натрупване на О-десметилтрамадол при новородени, в резултат на многократно поглъщане на трамадол и О-десметилтрамадол с майчиното мляко не може да бъде оценено в достатъчна степен. Следователно, за да се избегне потенциално натрупване на О-десметилтрамадол при новородени, кърмещите майки не трябва да приемат многократни дози парацетамол/трамадол; или като алтернатива, кърменето трябва да се прекъсне по време на продължително лечение с парацетамол/трамадол.

Следователно, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промени в продуктовата информация за лекарствените продукти, които съдържат парацетамол/трамадол, са оправдани.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за парацетамол/трамадол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) парацетамол/трамадол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол/трамадол, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешени по национални процедури

<Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е ~~задраскан~~)>

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

[...]

Кърмене

Приблизително 0,1% от дозата трамадол, приета от майката, се отделя в кърмата. В непосредствения последродов период при приемана дневна перорална доза от майката до 400 mg, това съответства на средното количество трамадол, което може да бъде погълнато от кърмачето при кърмене, което е около 3% от дозата, адаптирана спрямо теглото на майката. Поради тази причина трамадол не трябва да се използва по време на кърмене или като алтернатива кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с трамадол. След прием на една доза трамадол, не е необходимо прекратяване на кърменето.

[...]

<Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е ~~задраскан~~)>

Листовка

Листовката трябва да бъде съответно актуализирана, както следва:

- Точка 2

[...]

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет преди да вземете това лекарство.

Кърмене

Трамадол се отделя в кърмата. Поради тази причина, не трябва да приемате <име на продукта> повече от един път по време на кърмене, или ако се счита за абсолютно необходимо да приемате многократно <име на продукта>, трябва да спрете кърменето.

[...]

Приложение Ш

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	март 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	15 май 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	14 юли 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) paracetamolu/tramadolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

V této PSUR byli držitelé rozhodnutí o registraci požádáni o kumulativní přehled případů expozice tramadolu během kojení. Výsledkem rešerše bylo 15 ICSR s hlášenými nežádoucími příhodami, včetně příznaků útlumu CNS v 7 případech, což je známý důsledek expozice kojených dětí opioidům. Zprávy však byly špatně dokumentované a nebyly v nich zjištěny žádné nové relevantní informace. Bylo nalezeno třináct relevantních publikací, ze kterých jedna obsahovala původní údaje. Tato publikace uvádí údaje ze studie hodnotící přechod tramadolu a jeho prvního metabolitu do přechodného mléka ve 2. – 4. den po císařském řezu. Na základě těchto výsledků a v souladu s nedávno aktualizovanými pokyny k výpočtu, by výhradně kojené dítě dostalo střední dávku upravenou na hmotnost matky na úrovni přibližně 3 %. Dle výboru PRAC by tyto informace měly být zapracovány do informací o přípravku. Kromě toho farmakokinetické studie uváděly u časných novorozenců pomalou, ale významnou tvorbu O-demethyltramadolu, přičemž může docházet ke zpomalení eliminace tohoto metabolitu v důsledku nezralé glukuronidace a renálních funkcí. Dle PRAC nelze vliv potenciální akumulace O-demethyltramadolu u novorozenců v důsledku opakovaného požití tramadolu a O-demethyltramadolu s mateřským mlékem odhadnout v dostatečné míře. Z toho důvodu by kojící matky neměly dostávat opakované dávky paracetamolu/tramadolu, aby nedošlo k potenciální kumulaci těchto látek u novorozenců. Případně lze kojení během delší léčby paracetamolem/tramadolem přerušit.

Vzhledem k údajům uváděným v revidované PSUR považuje PRAC změny v informacích o léčivých přípravcích obsahujících paracetamol/tramadol za oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se paracetamolu/tramadolu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku/léčivých přípravků obsahujících léčivé látky paracetamol/tramadol zůstává nezměněný a to pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem paracetamolu/tramadolu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů Souhrnu údajů o přípravku (nový text je **podtržený a tučným písmem**, odstraněný text je ~~přeškrtnutý~~)
[Stávající Souhrn údajů o přípravku, který se mění (vlození, nahrazení nebo odstranění textu podle potřeby) tak, aby odrážel dohodnuté znění, jak je uvedeno níže]

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

[...]

Kojení

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užití matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku až do 400 mg, požije kojené dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky užití matkou upravené dle hmotnosti matky. Z toho důvodu není vhodné tramadol užívat během kojení nebo je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit. Po jedné dávce tramadolu není obvykle nutné kojení přerušit.

[...]

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text je **podtržený a tučným písmem**, odstraněný text je ~~přeškrtnutý~~)

[Stávající Příbalová informace, která se mění (vlození, nahrazení nebo odstranění textu podle potřeby) tak, aby odrážela dohodnuté znění, jak je uvedeno níže]

Příbalová informace

Příbalovou informaci je třeba aktualizovat následujícím způsobem:

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <přípravek> X <užívat> <používat>

[...]

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Kojení

Tramadol se vylučuje do mateřského mléka. Z toho důvodu byste neměla <název přípravku> užívat během kojení více než jednou. Pokud užijete <název přípravku> více než jednou, měla byste přestat kojit.

[...]

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v březnu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	15. května 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	14. července 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for paracetamol/tramadol er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I denne PSUR blev markedsføringsindehaverne bedt om at indsende en kumulativ gennemgang af tilfælde af eksponering for tramadol under amning. Søgningen fandt 15 individuelle sikkerhedsrapporter (ICSR), hvor der var indberettet utilsigtede hændelser, herunder 7 tilfælde af symptomer på CNS-depression, hvilket er en kendt følge af eksponering for opioider hos ammede børn. Indberetningerne var dog ringe dokumenteret, og der blev ikke identificeret nye relevante oplysninger. Der blev identificeret 13 relevante publikationer, hvoraf en indeholdt originale data. Denne publikation rapporterer data fra et forsøg, der vurderer overførslen af tramadol og dens første metabolit til transitional mælk på dag 2-4 efter et kejsersnit. På baggrund af disse resultater og i overensstemmelse med den nyligt opdaterede beregningsvejledning ville et spædbarn, som kun blev ammet, få en gennemsnitlig maternel vægtjusteret dosis på ca. 3 %. Ifølge EU's bivirkningskomité PRAC skal dette afspejles på en passende måde i produktoplysningerne. Der blev derudover i farmakokinetiske studier af tidligt nyfødte indberettet en langsom, men signifikant dannelse af O-demethyl-tramadol, mens immatur glukuronidering og nyrefunktioner kan forsinke eliminationen af denne metabolit. PRAC konkluderede, at det ikke i tilstrækkeligt omfang er muligt at vurdere konsekvenserne af den mulige akkumulering af O-demethyl-tramadol hos nyfødte, der skyldes gentagen indtagelse af tramadol og O-demethyl-tramadol i modermælken. For at forebygge en potentiel akkumulering hos nyfødte bør ammende mødre ikke få gentagne doser paracetamol/tramadol. Alternativt skal amning ophøre under længerevarende behandling med paracetamol/tramadol.

Set i lyset af de fremlagte data i de gennemgåede PSUR'er anså PRAC derfor, at ændringerne af produktoplysningerne for lægemidler, der indeholder paracetamol/tramadol, var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for paracetamol/tramadol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer paracetamol/tramadol, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende paracetamol/tramadol aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelse.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/-midler

<Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet
(ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~streges ud~~)>

Produktresumé

- Pkt. 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

[...]

Amning

Ca. 0,1 % af den maternelle tramadoldosis udskilles i human mælk. I perioden umiddelbart efter fødslen svarer en maternel oral daglig dosis på op til 400 mg til, at ammede børn indtager en gennemsnitlig mængde tramadol på 3 % af den maternelle vægtjusterede dosis. Derfor må tramadol ikke anvendes under amning. Alternativt skal amning ophøre under behandling med tramadol. Ophør af amning er normalt ikke nødvendig efter en enkelt dosis tramadol.

[...]

<Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen
(ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~streges ud~~)>

Indlægsseddel

Indlægssedlen skal således opdateres som følger:

- Punkt 2

[...]

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Amning

Tramadol udskilles i modermælken. Derfor må du ikke tage <produktnavn> mere end én gang, mens du ammer. Alternativt skal du ophøre med at amme, hvis du tager <produktnavn> mere end én gang.

[...]

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	Marts 2016 CMDh-møde
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15. maj 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	14. juli 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Paracetamol / Tramadol wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In diesem PSUR wurden die MAHs (Zulassungsinhaber) gebeten, eine kumulierte Übersicht über Fälle einer Exposition gegenüber Tramadol während der Stillzeit einzureichen. Die Recherche ergab 15 Einzelfallberichte (ICSRs), in denen unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, darunter auch Symptome einer zentralnervösen Dämpfung in 7 Fällen; diese ist als Folge einer Opioid-Exposition bei gestillten Säuglingen bekannt. Diese Meldungen waren jedoch schlecht dokumentiert und es konnten keine neuen relevanten Informationen gewonnen werden. Es wurden 13 entsprechende Veröffentlichungen identifiziert, von denen eine Originaldaten enthielt. In dieser Publikation wird über Daten aus einer Studie berichtet, in der an den Tagen 2–4 nach einem Kaiserschnitt der Übergang von Tramadol und seines ersten Metaboliten in die Übergangsmilch untersucht wurde. Basierend auf diesen Ergebnissen, die entsprechend der kürzlich aktualisierten Berechnungsanleitung ermittelt wurden, würde ein voll gestillter Säugling im Mittel etwa 3 % der mütterlichen gewichtsbezogenen Dosis erhalten. Das PRAC war der Auffassung, dass dieser Umstand in angemessener Weise in der Arzneimittelinformation dargestellt werden sollte. Des Weiteren haben pharmakokinetische Studien an früh Neugeborenen eine langsame, aber signifikante Bildung von O-Desmethyltramadol ergeben, wobei möglicherweise die Unreife der Enzyme für die Glucuronidierung und der Nierenfunktion die Ausscheidung dieses Metaboliten verlangsamten. Das PRAC folgerte daraus, dass die Auswirkungen einer potenziellen Akkumulation von O-Desmethyltramadol bei Neugeborenen infolge einer wiederholten Aufnahme von Tramadol und O-Desmethyltramadol über die Muttermilch nicht in ausreichendem Umfang abgeschätzt werden können. Daher sollte, um eine mögliche Anreicherung bei Neugeborenen zu vermeiden, Paracetamol / Tramadol nicht wiederholt an stillende Mütter verabreicht werden; alternativ sollte das Stillen während einer längeren Behandlung mit Paracetamol / Tramadol unterbrochen werden.

Angesichts der Daten, die in den überprüften PSURs präsentiert wurden, hält das PRAC Änderungen an den Produktinformationen für Arzneimittel, die Paracetamol / Tramadol enthalten, für erforderlich.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Paracetamol / Tramadol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Paracetamol / Tramadol enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Paracetamol / Tramadol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

<In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)>

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[...]

Stillzeit

Etwa 0,1 % der mütterlichen Tramadol-Dosis wird in die Muttermilch ausgeschieden. In der Zeit unmittelbar nach der Geburt nimmt ein gestillter Säugling bei einer oralen mütterlichen Tramadol-Dosis von bis zu 400 mg im Mittel 3 % der mütterlichen gewichtsbezogenen Dosis auf. Aus diesem Grund sollte Tramadol in der Stillzeit nicht eingenommen oder das Stillen während einer Behandlung mit Tramadol unterbrochen werden. Bei einmaliger Anwendung von Tramadol ist eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich.

[...]

<In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)>

Packungsbeilage

Die Packungsbeilage sollte wie folgt aktualisiert werden:

- Abschnitt 2

[...]

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, glauben, schwanger zu sein oder schwanger werden möchten, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Stillzeit

Tramadol wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aus diesem Grund sollten Sie < Produktname > während der Stillzeit nicht mehr als einmal einnehmen oder das Stillen unterbrechen, wenn Sie < Produktname > mehr als einmal einnehmen.

[...]

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	15. Mai 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	14. Juli 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών)
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) επί των Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για παρακεταμόλη / τραμαδόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Στην παρούσα Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSUR), ζητήθηκε από τους Κατόχους της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) να υποβάλουν αθροιστική ανασκόπηση των περιστατικών έκθεσης στην τραμαδόλη κατά τον θηλασμό. Από την έρευνα προέκυψαν 15 Εκθέσεις Ασφαλείας Ατομικών Περιστατικών (ICSR) στις οποίες αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων συμπτώματα καταστολής του ΚΝΣ σε 7 περιστατικά, γνωστή συνέπεια της έκθεσης σε οπιοειδή σε παιδιά που θηλάζουν. Οι εκθέσεις, όμως, δεν ήταν επαρκώς τεκμηριωμένες και δεν εντοπίστηκαν νέες σχετικές πληροφορίες. Εντοπίστηκαν δεκατρία σχετικά δημοσιεύματα, από τα οποία ένα περιλάμβανε πρωτογενή δεδομένα. Σε αυτό γίνεται αναφορά σε δεδομένα από μια δοκιμή κατά την οποία έγινε αξιολόγηση της μεταφοράς της τραμαδόλης και του πρώτου μεταβολίτη της σε μεταβατικό γάλα κατά τις ημέρες 2-4 μετά από καισαρική τομή. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα και σύμφωνα με προσφάτως ενημερωμένες οδηγίες υπολογισμού, νεογνό που θηλάζει αποκλειστικά παίρνει μέση μητρική δόση προσαρμοσμένης κατά βάρος περίπου 3%. Η PRAC θεώρησε ότι αυτό θα πρέπει να αντανακλάται καταλλήλως στις πληροφορίες του προϊόντος. Περαιτέρω, σε μελέτες φαρμακοκινητικής σε πρόωρα νεογνά, αναφέρθηκε αργός αλλά σημαντικός σχηματισμός Ο-απο-μεθυλο-τραμαδόλης, ενώ οι ανώριμες γλυκουρονιδίωση και νεφρικές λειτουργίες μπορεί να επιβραδύνουν την αποβολή αυτού του μεταβολίτη. Η PRAC συμπέρανε ότι η επίδραση της δυνητικής συσσώρευσης της Ο-απο-μεθυλο-τραμαδόλης σε νεογνά ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενης λήψης τραμαδόλης και Ο-απο-μεθυλο-τραμαδόλης με το μητρικό γάλα δεν μπορεί να εκτιμηθεί σε επαρκή βαθμό. Επομένως, για να αποφεύγεται δυνητική συσσώρευση σε νεογνά, δεν θα πρέπει να χορηγούνται επαναλαμβανόμενες δόσεις παρακεταμόλης / τραμαδόλης σε μητέρες που θηλάζουν. Εναλλακτικά, θα πρέπει να διακόπτεται ο θηλασμός κατά την παρατεταμένη θεραπεία με παρακεταμόλη / τραμαδόλη.

Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν στις ανασκοπούμενες Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs), η PRAC θεώρησε ότι ήταν αναγκαίες οι αλλαγές στις πληροφορίες φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη / τραμαδόλη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την παρακεταμόλη / τραμαδόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) παρακεταμόλη / τραμαδόλη είναι αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη / τραμαδόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο
φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

[...]

Θηλασμός

Περίπου 0,1% της μητρικής δόσης τραμαδόλης απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Κατά την άμεση περίοδο μετά τον τοκετό, για μητρικές ημερήσιες δόσεις από το στόμα έως και 400 mg, αυτό αντιστοιχεί προς μέση ποσότητα τραμαδόλης που λαμβάνεται από νεογνά κατά το θηλασμό ίση με 3% της μητρικής δόσης προσαρμοσμένης κατά βάρος. Για τον λόγο αυτό η τραμαδόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία ή εναλλακτικά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη θεραπεία με τραμαδόλη. Η διακοπή του θηλασμού δεν είναι γενικά απαραίτητη μετά από μία μόνο δόση τραμαδόλης.

[...]

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)>

[Το υπάρχον Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα τροποποιηθεί (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, όπως απαιτείται) για να αντανakλά το συμφωνηθέν κείμενο όπως αναφέρεται παρακάτω]

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να ενημερώνεται αναλόγως, ως εξής:

- Παράγραφος 2

[...]

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Η τραμαδόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Για τον λόγο αυτό, δεν θα πρέπει να πάρετε <όνομα προϊόντος> περισσότερες από μία φορές κατά τη διάρκεια του θηλασμού ή εναλλακτικά, εάν πάρετε <όνομα προϊόντος> περισσότερες από μία φορές, θα πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε.

[...]

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάρτιο 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	15 Μαΐου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	14 Ιουλίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones 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 paracetamol / tramadol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En este IPS, los TAC enviaron una revisión acumulada de casos de exposición a tramadol durante la lactancia. La búsqueda recogió 15 notificaciones de casos individuales de sospechas de reacciones adversas (ICSR), incluidos 7 casos con síntomas de depresión del sistema nervioso central, asociación conocida de la exposición a opioides en niños lactantes. Sin embargo, se trataba de notificaciones mal documentadas y no se detectó ninguna información nueva de interés. Se encontraron trece publicaciones relevantes, una de ellas con datos de interés. En esta publicación se recogían datos de un estudio sobre el paso de tramadol y su primer metabolito a la leche materna en los días 2–4 después del parto. De acuerdo a estos resultados, en línea con la guía de cálculo actualizada recientemente, un lactante alimentado exclusivamente mediante lactancia materna recibiría una dosis media, ajustada al peso materno, de aproximadamente el 3%. El PRAC consideró que este dato se debe reflejar convenientemente en la información del producto. Aún más, en los estudios farmacocinéticos de recién nacidos prematuros se ha notificado la formación lenta pero significativa, del O-desmetil tramadol, debido a la inmadurez de la glucuronidación y de la función renal que podría retrasar la eliminación de este metabolito. El PRAC concluyó que el impacto de la posible acumulación del O-desmetil tramadol en los recién nacidos, como consecuencia de la ingestión repetida de tramadol y de O-desmetil tramadol con la leche materna, no se puede estimar en grado suficiente. Por lo tanto, para evitar la acumulación potencial en los recién nacidos, las madres en periodo de lactancia no deben recibir dosis repetidas de paracetamol / tramadol; la otra alternativa es suspender la lactancia durante el tratamiento prolongado con paracetamol / tramadol.

Por tanto, a la vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen paracetamol / tramadol estaban justificados.

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

Motivos para la modificación de los términos de las Autorizaciones de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para paracetamol / tramadol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) paracetamol / 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 paracetamol / 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 las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para medicamentos autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o del Resumen de las Características del Producto (texto nuevo subrayado y negrita, texto eliminado ~~tachado~~)

[La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto se modifica (inserción, sustitución o eliminación del texto, según el caso) para incluir el texto acordado según lo dispuesto a continuación]

Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

[...]

Lactancia materna

Aproximadamente un 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta a la leche. Durante el periodo inmediato que sigue al parto, si la madre recibe una dosis de hasta 400 mg al día por vía oral, la cantidad media de tramadol ingerida por el lactante correspondería al 3% de la dosis, ajustada al peso materno. Por este motivo, no se debe administrar tramadol durante la lactancia o bien se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con tramadol. En general, tras la administración de una dosis única de tramadol, no es necesario interrumpir la lactancia materna.

[...]

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (introducir texto nuevo subrayado y en negrita, texto borrado ~~tachado~~)>

Prospecto

El prospecto se actualizará como sigue de forma conveniente:

- Sección 2

[...]

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 puede pasar a la leche materna. Por esta razón, no debe tomar <nombre del producto> más de una vez durante la lactancia o, de lo contrario, si toma <nombre del producto> más de una vez, debe suspender la lactancia.

[...]

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Marzo de 2016 reunión del CMDh
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	15/05/ 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	14/07/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) hindamisaruannet paratsetamooli/tramadooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Kõnealusel perioodilises ohutusaruandes (PSUR) paluti müügiloo hoidjatel (MAH) esitada koondülevaade imetamise ajal esinenud tramadooli kasutamise juhtudest. Tuvastati 15 juhtu (ICSR), milles teatati kõrvalnähtudest, sh 7 juhul kesknärvisüsteemi depressiooni sümptomitest, mis on imetatavatel lastel opiaadiga kokkupuute tuntud tagajärg. Siiski oli kõnealuste teatiste dokumenteeritus kehv ja uut teavet ei tuvastatud. Tuvastati 13 asjakohast publikatsiooni, millest üks sisaldas originaalandmeid. See publikatsioon käsitleb uuringut, milles hinnati tramadooli ja selle esimese metaboliidi ülekannet rinnapiima 2–4 päeva pärast keisrilõiget. Selle uuringu tulemuste valguses saaks eranditult rinnaga toidetav imik hiljuti ajakohastatud arvutusjuhiste alusel ema keskmise kaalu suhtes korrigeeritud ravimiannuse, mis on umbes 3%. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et see peab ravimiteabes asjakohaselt kajastuma. Samuti teatati farmakokineetilistes uuringutes vastündinutel aeglasest, kuid olulisest O-desmetüültramadooli tekkest, samas kui ebaküps glükuronisatsioon ja neerutalitlus võivad metaboliidi kõrvaldamist aeglustada. Ravimiohutuse riskihindamise komitee tegi järelduse, et O-desmetüültramadooli potentsiaalse akumulatsioonimõju, mis tuleneb vastündinutel tramadooli ja O-desmetüültramadooli korduvast emapiimaga sissevõtmisest, ei ole võimalik piisavas ulatuses hinnata. Seega ei tohi imetavad emad vastündinutel esineva potentsiaalse akumulatsioonimõju vältimiseks manustada korduvaid paratsetamooli/tramadooli annuseid; vastasel juhul tuleb imetamine pikaajalise paratsetamooli/tramadooliga ravi ajaks katkestada.

Seega leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) läbi vaadatud perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmeid arvestades, et muudatused paratsetamooli/tramadooli sisaldavate ravimite ravimiteabes on põhjendatud.

Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

{EURD nimekirjas toodud toimeaine} kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet (toimeaineid) {EURD nimekirjas toodud toimeaine} sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele {EURD nimekirjas toodud toimeainet} sisaldavatele ravimitele soovitab vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

<Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)>

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jaotis 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

[...]

Imetamine

Ligikaudu 0,1% emale manustatud tramadooli annusest eritub rinnapiimaga. Emale suukaudselt manustatava igapäevase kuni 400 mg suuruse annuse puhul saab vahetel sünnitusjärgsel perioodil vastsündinu keskmiselt 3% ema keskmise kaalu suhtes korrigeeritud tramadooli annusest. Seetõttu ei tohi imetamise ajal tramadooli kasutada või tuleb imetamine ravi ajaks tramadooliga katkestada. Ühekordse tramadooliannuse manustamise korral ei ole imetamise katkestamine vajalik.

[...]

<Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)>

Pakendi infoleht

Pakendi infolehte tuleb ajakohastada järgmiselt:

- Jaotis 2

[...]

Rasedus ja imetamine

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Imetamine

Tramadool eritub rinnapiimaga. Seetõttu ei tohi võtta ravimit <toote nimetus> rohkem kui üks kord imetamise ajal või kui võtate ravimit <toote nimetus> rohkem kui üks kord, tuleb imetamine peatada.

[...]

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seiskoha rakendamise ajakava

Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupi koosolek märtsis 2016.
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	15. mai 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	14. juuli 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt parasetamolia/tramadolia koskevista määrääkäsistä turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Tässä määrääkäsissä turvallisuusraportissa myyntiluvan haltijoita pyydettiin toimittamaan kumulatiivinen katsaus tramadolialtistuksista imetyksen aikana. Haku tuotti 15 yksittäisten tapausten turvallisuusraporttia (ICSR), joissa raportoitiin haittavaikutuksista, mukaan lukien seitsemän tapausta, joissa ilmeni keskushermoston lamaantumisen oireita, joka on rintaruokintaa saaneiden lasten opioidialtistuksen tunnettu seuraus. Raporttien dokumentointi oli kuitenkin puutteellista eikä uutta asiaankuuluvaa tietoa havaittu. Asiaankuuluvia julkaisuja löydettiin kolmesta, joista yksi sisälsi alkuperäistä tietoa. Tämä julkaisu sisälsi tietoja tutkimuksesta, jossa arvioitiin tramadolien ja sen ensimmäisen metaboliitin kulkeutumista ensimmäiseen 2–4 päivää keisarileikkauksen jälkeen. Näiden tulosten perusteella ja hiljattain päivitetyn laskentaohjeen suuntaisesti pelkässä rintaruokinnassa olevan lapsen saama keskimääräinen äidin painon mukaan tarkistettu annos olisi noin 3 %. Riskinarviointikomitean (PRAC) mukaan tämän tulisi asianmukaisesti näkyä tuotetiedoissa. Lisäksi vastasyntyneille suoritetuissa farmakokineettisissä tutkimuksissa raportoitiin hidasta mutta merkittävää tramadolien O-demetyyli-metaboliitin muodostumista, ja epäkypä glukuronidaatio ja munuaisten toiminta voivat hidastaa sen eliminaatiota. Riskinarviointikomitean mukaan tramadolien O-demetyylin mahdollista kertymistä vastasyntyneisiin tramadolien ja sen O-demetyyliä sisältävän äidinmaidon toistuvan nauttimisen seurauksena ei voida riittävässä määrin arvioida. Näin ollen, jotta mahdollinen kertyminen vastasyntyneisiin vältettäisiin, imettäville äideille ei pidä annostella parasetamolia/tramadolia toistuvasti; vaihtoehtoisesti imetys tulee keskeyttää pitkäaikaisen parasetamoli-/tramadolihoidon ajaksi.

Täten tarkasteltujen turvallisuusraporttien antamien tietojen valossa riskinarviointikomitean kanta oli, että muutokset parasetamolia/tramadolia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Parasetamolia/tramadolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että parasetamolia/tramadolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on suotuisa mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määrääkäsien turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin parasetamolia/tramadolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

<Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

(lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yli~~)>

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

[...]

Imetys

Noin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy rintamaitoon. Välittömästi synnytyksen jälkeisenä ajanjaksona äidin suun kautta ottama päivittäinen, enintään 400 mg:n annos altistaa rintaruokinnassa olevan lapsen keskimäärin 3 %:lle äidin painoon suhteutetusta tramadoliannoksesta. Tästä syystä tramadolia ei pidä käyttää imetyksen aikana tai vaihtoehtoisesti imetys tulee keskeyttää tramadolihoidon ajaksi. Imetyksen keskeyttäminen yksittäisen tramadoliannoksen jälkeen ei yleensä ole välttämätöntä.

[...]

<Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

(lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yli~~)>

Pakkausseloste

Pakkausseloste tulee päivittää seuraavasti:

- Kohta 2

[...]

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys

Tramadolia erittyy rintamaitoon. Tästä syystä sinun ei pidä ottaa valmistetta <product name> useammin kuin kerran imetyksen aikana, tai vaihtoehtoisesti, jos otat valmistetta <product name> useammin kuin kerran, imetys tulee lopettaa.

[...]

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh) kokous, maaliskuu 2016
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	15.5.2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	14.7.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

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

Dans le cadre de ce PSUR, les titulaires d'AMM devaient fournir un bilan cumulatif des cas d'exposition au tramadol pendant l'allaitement. La recherche a permis d'identifier 15 Observations Individuelles d'Effets Indésirables, dont 7 cas rapportant des symptômes de dépression du SNC, qui est une conséquence avérée d'une exposition aux opioïdes chez les enfants allaités. Les rapports étaient toutefois mal documentés et n'ont fourni aucun nouvel élément d'information pertinent. Parmi les treize publications pertinentes identifiées, l'une d'entre elles contenait des données originales. Cette publication fournit des données issues d'un essai évaluant le passage du tramadol et de son premier métabolite dans le lait maternel 2 à 4 jours après une césarienne. Sur la base de ces résultats et parallèlement aux recommandations de calcul récemment mises à jour, un nourrisson exclusivement allaité ingérerait approximativement une dose moyenne ajustée au poids maternel de 3 %. Le PRAC a considéré que cette précision devait figurer de manière appropriée dans l'information produit. Par ailleurs, dans des études pharmacocinétiques effectuées chez des nouveau-nés prématurés, la formation lente mais non négligeable de O-déméthyl-tramadol a été rapportée tandis que l'immaturité du processus de glucuronidation et de la fonction rénale peuvent ralentir l'élimination de ce métabolite. Le PRAC a conclu que l'impact de l'accumulation potentielle de O-déméthyl-tramadol chez les nouveau-nés résultant de l'ingestion répétée de tramadol et de O-déméthyl-tramadol via le lait maternel ne peut être suffisamment évalué. Afin d'éviter une accumulation potentielle chez les nouveau-nés, des doses répétées de paracétamol / tramadol ne doivent donc pas être administrées aux femmes allaitantes, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement prolongé par le paracétamol / tramadol.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les PSUR révisés, le PRAC a considéré que les modifications de l'information produit de médicaments contenant du paracétamol / tramadol étaient justifiées.

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 paracétamol / tramadol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la (les) substance(s) active(s) paracétamol / tramadol est favorable sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant le paracétamol / tramadol sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

<Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~)>

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

Allaitement

Environ 0,1 % de la dose de tramadol administrée à la mère est sécrétée dans le lait maternel. Ainsi, dans l'immédiat post-partum, pour une dose maternelle orale quotidienne jusqu'à 400 mg, l'enfant allaité reçoit environ 3 % de la dose maternelle ajustée au poids. Par conséquent, le tramadol ne doit donc pas être utilisé au cours de l'allaitement, ou l'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par le tramadol. L'arrêt de l'allaitement n'est généralement pas nécessaire dans le cas d'une prise unique de tramadol.

[...]

<Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~)>

Notice

La notice doit en conséquence être actualisée comme suit :

- Rubrique 2

[...]

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, <nom du produit> ne doit pas être pris plus d'une fois au cours de l'allaitement. Si vous prenez <nom du médicament> de façon répétée, vous devez arrêter d'allaiter votre enfant.

[...]

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	Réunion du CMDh de mars 2016
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	15 mai 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	14 juillet 2016

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za paracetamol/tramadol, znanstveni zaključci su sljedeći:

U ovom PSUR-u, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebali su predati kumulativni pregled slučajeva izloženosti tramadolu tijekom dojenja. Pronađeno je 15 izvješća o pojedinačnom slučaju nuspojave (ICSR) u kojima su prijavljeni štetni događaji, uključujući 7 slučajeva sa simptomima depresije središnjeg živčanog sustava, što je poznata posljedica izloženosti opioidima u dojene djece. Međutim, izvješća su loše dokumentirana i nisu utvrđeni novi relevantni podaci. Utvrđeno je trinaest relevantnih publikacija od kojih je jedna sadržavala originalne podatke. U toj publikaciji zabilježeni su podaci iz ispitivanja kojim se procjenjuje prijenos tramadola i njegova prvog metabolita u prijelazno mlijeko od 2 - 4. dana nakon carskog reza. Na temelju ovih rezultata, u skladu s nedavno ažuriranim smjernicama za izračun, isključivo dojeno dijete primalo bi prosječnu dozu od majke prilagođenu prema težini od približno 3 %. PRAC je smatrao da se to treba odgovarajuće odraziti u informacijama o lijeku. Nadalje, farmakokinetičkim ispitivanjima u rano rođene novorođenčadi prijavljen je spor, ali značajan nastanak O-demetil-tramadola, a nezrela glukuronidacija i rad bubrega mogu usporiti eliminaciju ovog metabolita. PRAC je zaključio da se ne može u dovoljnoj mjeri procijeniti učinak potencijalne akumulacije O-demetil-tramadola u novorođenčadi koja proizlazi iz ponavljanog uzimanja tramadola i O-demetil-tramadola s majčinim mlijekom. Stoga, kako bi se izbjegla potencijalna akumulacija u novorođenčadi, majkama koje doje ne smiju se davati opetovane doze paracetamola / tramadola ili se dojenje treba prekinuti tijekom duljeg liječenja paracetamolom / tramadolom.

Dakle, s obzirom na podatke prikazane u pregledanim PSUR-evima, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže paracetamol / tramadol opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za paracetamol/tramadol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) djelatnu(e) tvar(i) paracetamol/tramadol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže paracetamol/tramadol, trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

[...]

Dojenje

Otprilike 0,1 % majčine doze tramadola izlučuje se u njezino mlijeko. U neposrednom razdoblju nakon poroda, za majčine dnevne oralne doze do 400 mg, to odgovara srednjoj vrijednosti količine tramadola koju dojenčad unese dojenjem od 3 % majčine doze prilagođene prema težini . Stoga se tramadol ne smije uzimati tijekom laktacije ili se dojenje treba prekinuti tijekom liječenja tramadolom. Prekid dojenja u pravilu nije potreban nakon samo jedne doze tramadola.

[...]

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Uputa o lijeku

Uputu o lijeku treba nadopuniti na sljedeći način:

- Dio 2.

[...]

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Dojenje

Tramadol se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga ne smijete uzimati <naziv lijeka> više od jedanput tijekom dojenja ili ako ste uzeli <naziv lijeka> više od jedanput, trebate prestati dojiti.

[...]

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u ožujku 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15. svibnja 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	14. srpnja 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciái Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) a paracetamol / tramadol kombinációra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Ebben az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben (PSUR) a forgalomba hozatali engedély jogosultját (MAH) felkérték, hogy nyújtsa be azon tramadolexpozíciós esetek kumulatív áttekintését, amelyek a szoptatási időszakban fordultak elő. A kutatás 15 egyedi gyógyszerbiztonsági jelentést (ICSR) tárt fel, amelyben mellékhatást jelentettek, köztük 7 esetet, ahol anyatejjel táplált gyermekeknél az opioidexpozíció ismert következményeként jelentkeztek központi idegrendszeri depressziós tünetek. A jelentések azonban nem voltak megfelelően dokumentálva, és a jelentés nem azonosított új releváns információt. Tizenhárom releváns publikációt azonosítottak, amelyek közül egy tartalmazott eredeti adatot. Ez a publikáció egy olyan vizsgálatból származó adatokat közölt, amelyben a tramadol és az első tramadol metabolit átmeneti tejbe történő átvitelét értékelték a császármetszés utáni 2-4. napon. Ezen eredmények alapján és a frissített számítási útmutatóval összhangban, a kizárólag anyatejjel táplált csecsemőbe az anya testtömegére beállított átlagos dózisnak körülbelül 3%-a juthat át. A PRAC véleménye szerint ezt a kísérőiratokban megfelelő módon fel kell tüntetni. Továbbá, újszülötteken röviddel a születés után végzett farmakokinetikai vizsgálatokban lassú, de szignifikáns O-dezmetiltramadol képződést jelentettek, míg az éretlen glükuronidálás és a veseműködés lassíthatja e metabolit eliminációját. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy újszülöttekben az anyatejjel ismételt elfogyasztott tramadolból és O-dezmetiltramadolból származó potenciális O-dezmetiltramadol felhalmozódás hatása nem határozható meg kielégítő pontossággal. Ennélfogva, az újszülöttekben bekövetkező potenciális felhalmozódás elkerülése érdekében a szoptató anyáknak nem szabad ismételt dózisosokban paracetamol / tramadol készítményt alkalmazniuk, illetve elhúzódó paracetamol / tramadol-kezelés esetén esetleg meg kell szakítani a szoptatást.

Ennélfogva, az áttekintett PSUR-okban bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy indokolt a paracetamol / tramadol tartalmú gyógyszerek kísérőiratainak módosítása.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

A paracetamol / tramadol kombinációra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a paracetamol / tramadol hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, paracetamol / tramadol kombinációt tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és félkövérrel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

[Az érvényben lévő alkalmazási előírást módosítani kell (beilleszteni, helyettesíteni vagy törölni a szöveget, ahol szükséges), hogy az megfeleljen az alábbi, közös megegyezéssel kialakított szövegezésnek]

Alkalmazási előírás

- 4.6. pont - Termékenység, terhesség és szoptatás

[...]

Szoptatás

A tramadol anyai dózisának körülbelül 0,1%-a jut be az anyatejbe. Közvetlenül a születés utáni időszakban szájon át alkalmazott, 400 mg-os napi anyai dózis esetében a szoptatással táplált csecsemő által elfogyasztott tramadol átlagos mennyisége az anya testtömegére beállított dózis 3%-ának felel meg. Ezért a szoptatás alatt nem szabad tramadolt szedni, vagy a tramadol-kezelés időtartama alatt a szoptatást fel kell függeszteni. Egyetlen tramadol adag bevétele esetén általában nem szükséges abbahagyni a szoptatást.

[...]

[Az érvényben lévő betegtájékoztatót módosítani kell (beilleszteni, helyettesíteni vagy törölni a szöveget, ahol szükséges), hogy az megfeleljen az alábbi, közös megegyezéssel kialakított szövegezésnek]

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és félkövérrel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~) >

Betegtájékoztató

A betegtájékoztatót az alábbiak szerint kell aktualizálni:

- 2. pont

[...]

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Szoptatás

A tramadol bejut az anyatejbe. Ezért a szoptatás ideje alatt legfeljebb egyszer vegyen be <készítmény neve>-t, vagy ha többször vesz be <készítmény neve>-t, akkor abba kell hagynia a szoptatást.

[...]

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. márciusi CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. május 15.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. július 14.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir parasetamól/tramadól eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í þessari samantekt um öryggi lyfs voru markaðsleyfishafar beðnir um að senda inn yfirlit með uppsöfnuðum tilvikum um útsetningu tramadóls við brjóstagjöf. Leitin skilaði 15 tilkynningum um stök tilvik aukaverkana, þar með talin 7 tilvik bælingar miðtaugakerfis, sem er þekkt afleiðing af útsetningu brjóstmylkinga fyrir ópíóíðum. Tilkynningarnar voru þó illa skrásettar og engar nýjar viðeigandi upplýsingar komu fram. Þrettán viðeigandi rit komu fram; þar af var að finna upprunalegar upplýsingar í einu þeirra. Þetta rit inniheldur gögn úr rannsókn þar sem lagt var mat á umfærslu tramadóls og fyrsta umbrotsefni þess í brjóstamjólki, 2–4 dögum eftir keisaraskurð. Á grunni þessara niðurstaðna, í samræmi við nýlega uppfærðar leiðbeiningar um útreikninga, er niðurstaðan að barn sem er eingöngu á brjósti innbyrði að meðaltali u.þ.b. 3% af skammti sem lagaður er að þyngd móður. PRAC taldi að þetta ætti að koma fram á viðeigandi hátt í lyfjaupplýsingunum. Í lyfjahvarfarannsóknum á nýburum kom enn fremur fram hægfara en marktæk myndun O-demetyl-tramadóls, en óproskuð glúkúróníðtenging og nýrnastarfsemi kann að hægja á brotthvarfi þessa umbrotsefnis. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að ekki væri hægt að leggja fullnægjandi mat á áhrif hugsanlegrar uppsöfnunar O-demetyl-tramadóls í nýburum eftir endurtekna inntöku tramadóls og O-demetyl-tramadóls með brjóstamjólki. Til að forðast hugsanlega uppsöfnun í nýburum skulu mæður með börn á brjósti því ekki fá endurtekna skammta af parasetamóli/tramadóli; að öðrum kosti skal brjóstagjöf hætt við langvarandi meðferð með parasetamóli/tramadóli.

Í ljósi þeirra gagna sem sett voru fram í endurskoðuðum samantektum um öryggi lyfs telur PRAC því að breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda parasetamól/tramadól hafi átt rétt á sér. CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir parasetamól/tramadól telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin parasetamól/tramadól, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda parasetamól/tramadól og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)>

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

[...]

Brjóstgjöf

Um það bil 0,1% af tramadólskammti móður skilst út í brjóstamjólk. Á tímabilinu beint eftir barnsburð, ef miðað er við að móðirin taki daglega allt að 400 mg um munn, samsvarar þetta því að barn sem er á brjósti innbyrði að meðaltali 3% af tramadólskammti sem lagaður er að þyngd móður. Af þessum sökum skal ekki nota tramadól meðan á brjóstgjöf stendur, eða að öðrum kosti hætta brjóstgjöf meðan meðferð með tramadóli stendur yfir. Almennt er ekki þörf á að hætta brjóstgjöf eftir stakan skammt af tramadóli.

[...]

<**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils** (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)>

Fylgiseðill

Fylgiseðillinn skal uppfærður til samræmis á eftirfarandi hátt:

- Kafli 2

[...]

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Brjóstgjöf

Tramadól skilst út í brjóstamjólk. Af þeim sökum skalt þú ekki taka <product name> oftar en einu sinni ef þú ert með barn á brjósti eða að öðrum kosti hætta brjóstgjöf ef þú tekur <product name> oftar en einu sinni.

[...]

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur mars 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	15. maí 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	14. júlí 2016

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per paracetamolo/tramadolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In questo PSUR, ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio era stato chiesto di presentare una revisione cumulativa dei casi di esposizione al tramadolo durante l'allattamento al seno. La ricerca ha esaminato 15 segnalazioni spontanee (ICSR) in cui sono stati riportati eventi avversi, tra cui sintomi di depressione del SNC in 7 casi, nota conseguenza dell'esposizione agli oppioidi nei bambini allattati al seno. Tuttavia, i rapporti erano scarsamente documentati e non si sono identificate nuove informazioni pertinenti. Sono state identificate tredici pubblicazioni pertinenti, delle quali una conteneva dati originali. Questa pubblicazione riporta i dati di uno studio nel quale è stato esaminato il passaggio del tramadolo e del suo primo metabolita nel latte di transizione ai giorni 2-4 dopo il taglio cesareo. Sulla base di questi risultati, in linea con le guide di calcolo recentemente aggiornate, un bambino esclusivamente allattato al seno riceverebbe un dosaggio medio, aggiustato secondo il peso materno, di circa il 3%. Il PRAC ha ritenuto che ciò dovrebbe riflettersi in maniera appropriata nelle informazioni sul prodotto. Inoltre, negli studi di farmacocinetica su neonati nei primi giorni di vita, è stata riportata la formazione lenta ma significativa di O-demetil-tramadolo, mentre la glucuronidazione e le funzioni renali immature possono rallentare l'eliminazione di questo metabolita. Il PRAC ha concluso che l'impatto di un potenziale accumulo di O-demetil-tramadolo nei neonati, risultante dalla ripetuta ingestione di tramadolo e O-demetil-tramadolo con il latte materno, non può essere stimato in misura sufficiente. Pertanto, per evitare il potenziale accumulo nei neonati, le madri che allattano non devono ricevere dosi ripetute di paracetamolo/tramadolo; in alternativa, durante un trattamento prolungato con paracetamolo/tramadolo, l'allattamento al seno va interrotto.

Perciò, in considerazione dei dati presentati nei PSUR riesaminati, il PRAC ha ritenuto che fossero giustificate modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti paracetamolo/tramadolo.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su paracetamolo/tramadolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> <il principio attivo> <i principi attivi> paracetamolo/tramadolo sia favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che <l'autorizzazione> <le autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti paracetamolo/tramadolo, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificati di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

<Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)>

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

[...]

Allattamento

Circa lo 0,1% della dose di tramadolo somministrata alla madre viene escreta nel latte materno. Nell'immediato post-partum, una dose orale materna giornaliera fino a 400 mg corrisponde ad un quantitativo medio di tramadolo ingerito dal neonato allattato al seno pari al 3% della dose materna aggiustata secondo il peso. Per questo motivo, il tramadolo non deve essere utilizzato durante l'allattamento; in alternativa, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con tramadolo. Generalmente, l'interruzione dell'allattamento al seno non è necessaria dopo la somministrazione di una singola dose di tramadolo.

[...]

<Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)>

Foglio illustrativo

Il foglio illustrativo va aggiornato come segue:

- Paragrafo 2

[...]

Gravidanza e allattamento

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

Allattamento

Il tramadolo passa nel latte materno. Per questo motivo, non deve prendere nome del prodotto> più di una volta mentre allatta al seno; in alternativa, se assume <nome del prodotto> più di una volta, deve smettere di allattare al seno.

[...]

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh del marzo 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15 maggio 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	14 luglio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto paracetamolio / tramadolio periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Šioje periodiškai atnaujinamoje saugumo ataskaitoje rinkodaros teisės turėtojų prašoma pateikti bendrą tramadolio poveikio žindant atvejų apžvalgą. Per paiešką buvo rasti 15 individualaus atvejo saugos pranešimai, kuriuose buvo informuojama apie nepageidaujamus reiškinius, įskaitant 7 CNS depresijos simptomų atvejus, kurie yra žinoma opioidų poveikio pasekmė žindomiems vaikams. Tačiau pranešimai buvo prastai dokumentuoti ir nebuvo nustatyta naujos aktualios informacijos. Buvo rasta 13 aktualių leidinių, iš kurių viename buvo originalūs duomenys. Šiame leidinyje pateikiami duomenys iš tyrimo, kuriame buvo vertinamas tramadolio ir jo pirmojo metabolito perkėlimas į pereinamąjį pieną, 2–4 dieną po Cezario pjūvio. Remiantis šiais rezultatais, pagal neseniai atnaujintas skaičiavimo rekomendacijas, tik žindomas kūdikis gaus maždaug 3 % vidutinės motinos pagal svorį pritaikytos dozės. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas mano, kad ši informacija turi būti tinkamai atspindėta informacijoje apie preparatą. Be to, atliekant farmakokinetinius tyrimus su neišnešiotais naujagimiais, buvo pranešta apie lėtą, bet reikšmingą O-demetil-tramadolio susidarymą, o dėl nepakankamai išsivysčiusios gliukuronidacijos ir inkstų funkcijų šio metabolito šalinimas gali būti lėtas. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas padarė išvadą, kad galimas O-demetil-tramadolio kaupimosi poveikis naujagimiams dėl kartotinio tramadolio ir O-demetil-tramadolio įsisavinimo su motinos pienu negali būti pakankamai įvertintas. Todėl siekiant išvengti galimo jų kaupimosi naujagimiuose, žindančios motinos neturėtų vartoti kartotinių paracetamolio / tramadolio dozių arba ilgai gydant paracetamoliu / tramadoliu žindymą reikėtų nutraukti.

Todėl atsižvelgdamas į peržiūretose periodiškai atnaujinamose saugumo ataskaitose pateiktus duomenis, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas mano, kad reikalingi informacijos apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra paracetamolio / tramadolio, pakeitimai.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl {veiklioji medžiaga, įtraukta į EURD sąrašą}, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) {veiklioji medžiaga, įtraukta į EURD sąrašą}, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra {veiklioji medžiaga, įtraukta į EURD sąrašą}, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

<Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)>

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.6 skyrius. Vaisingumas, nėštumas ir žindymas

[...]

Žindymas

Maždaug 0,1 % motinos tramadolio dozės išsiskiria su motinos pienu. Iškart po gimdymo, kai motinos geriamoji paros dozė yra iki 400 mg, žindomi kūdikiai įsisavina 3 % vidutinės pagal svorį pritaikytos motinos tramadolio dozės. Dėl šios priežasties žindant negalima vartoti tramadolio arba gydantis tramadoliu reikėtų nutraukti žindymą. Dėl vienos tramadolio dozės žindymo nutraukti paprastai nereikia.

[...]

<Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)>

Pakuotės lapelis

Pakuotės lapelį reikėtų atnaujinti taip:

- 2 skyrius

[...]

Nėštumas ir žindymas

Jeigu esate nėščia ar žindote, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Žindymas

Tramadolis išsiskiria su motinos pienu. Dėl šios priežastis negalite vartoti <preparato pavadinimas> daugiau nei vieną kartą, kai žindote, arba, jeigu vartojate <preparato pavadinimas> daugiau nei vieną kartą, turite nutraukti žindymą.

[...]

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. kovo mėn. Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotų procedūrų koordinavimo grupės posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. gegužės 15 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. liepos 14 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par paracetamolu/tramadolu periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Šajā PADZ reģistrācijas apliecības īpašnieki (RAĪ) tika lūgti iesniegt kumulatīvu pārskatu par tramadola iedarbību krūts barošanas periodā. Šajā izpētē atklāja 15 individuālus drošuma ziņojumus (*Individual Case Safety Reports – ICSRs*), kuros ziņoja par nevēlamām blakusparādībām, tajā skaitā centrālās nervu sistēmas (CNS) nomākuma simptomiem 7 gadījumos, kas ir zināms opioīdu iedarbības rezultāts ar krūti barotajiem bērniem. Tomēr ziņojumi bija slikti dokumentēti, un jauna būtiska informācija netika identificēta. Tika identificētas trīspadsmit saistītas publikācijas, no kurām vienā bija oriģinālie dati. Šajā publikācijā bija ziņoti dati no pētījuma, kurā tika vērtēta tramadola un tā pirmā metabolīta nokļūšana pārejas pienā 2. – 4. dienā pēc ķeizargriezienu. Pamatojoties uz šiem rezultātiem un atbilstoši nesen atjauninātajām aprēķina vadlīnijām, tikai ar krūti barots zīdains saņem aptuveni 3 % no atbilstoši vidējai ķermeņa masai koriģētās mātes devas. PRAC uzskatīja, ka tas ir adekvāti jāatspoguļo zāļu informācijā. Turklāt agrīna vecuma jaundzimušo farmakokinētikas pētījumos tika ziņots par lēnu, bet būtisku O-demetil-tramadola veidošanos, savukārt nepilnīgi attīstīta glikuronizācija un nieru funkcijas var palēnināt šī metabolīta elimināciju. PRAC secināja, ka nav iespējams pietiekami novērtēt, kā jaundzimušos ietekmēs iespējamā O-demetil-tramadola uzkrāšanās, atkārtoti ar mātes pienu uzņemot tramadolu un O-demetil-tramadolu. Tādēļ, lai izvairītos no iespējamās uzkrāšanās jaundzimušajiem, mātēm, kuras baro bērnus ar krūti, nedrīkst ievadīt atkārtotas paracetamola/tramadola devas; alternatīva iespēja ir pārtraukt barošanu ar krūti ilgstošas paracetamola/tramadola terapijas laikā.

Tādēļ, ņemot vērā izskatītajā PADZ sniegtos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas zāļu, kas satur paracetamolu/tramadolu, informācijā ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par paracetamolu/tramadolu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo(-ās) vielu(-as) paracetamolu/tramadolu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur paracetamolu/tramadolu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu apraksta attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

[Jāgroza esošais zāļu apraksts (teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana, kā nepieciešams), lai atspoguļotu tālāk sniegto saskaņoto formulējumu]

Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

[...]

Barošana ar krūti

Aptuveni 0,1 % no mātei lietotās tramadola devas izdalās krūts pienā. Periodā uzreiz pēc dzemdībām mātes katru dienu iekšķīgi lietotas devas līdz 400 mg atbildīs tramadola daudzumam vidēji 3 % no atbilstoši ķermeņa masai koriģētās mātes devas, ko uzņems ar krūti baroti zīdaiņi. Šī iemesla dēļ tramadolu nedrīkst lietot krūts barošanas periodā vai arī barošana ar krūti ir jāpārtrauc ārstēšanas ar tramadolu laikā. Bērna barošana ar krūti pēc vienas tramadola devas parasti nav jāpārtrauc.

[...]

Grozījumi, kas jāiekļauj lietošanas instrukcijas attiecīgajos punktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

[Jāgroza esošā lietošanas instrukcija (teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana, kā nepieciešams), lai atspoguļotu tālāk sniegto saskaņoto formulējumu]

Lietošanas instrukcija

Lietošanas instrukcija ir atbilstoši jāatjaunina šādi:

- 2. punkts

[...]

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Barošana ar krūti

Tramadols izdalās krūts pienā. Šī iemesla dēļ Jūs nedrīkstat lietot <zāļu nosaukums> vairāk kā vienu reizi bērna barošanas ar krūti laikā vai arī, ja Jūs lietojat < zāļu nosaukums > vairāk nekā vienu reizi, Jums ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

[...]

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada marta <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 15. maijs
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 14. jūlijs

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal paracetamol/tramadol, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

F'dan il-PSUR, il-MAHs kienu mistoqsija jissottomettu reviżjoni kumulattiva ta' każijiet ta' esponiment għal tramadol waqt it-treddiġh. It-tfittxija sabet 15-il ICSR li fihom ġew rapportati każijiet avversi, li jinkludu sintomi ta' dipressjoni tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS) f'7 każijiet, li hija konsegwenza magħrufa ta' esponiment għal opjojdi fi tfal imreddgħa. Madanakollu, ir-rapporti kienu dokumentati b'mod fqir u ma giet identifikata l-ebda informazzjoni rilevanti ġdida. Ġew identifikati tlettax-il pubblikazzjoni rilevanti, li minnhom wieħed kien fih *data* originali. Din il-pubblikazzjoni tirraporta *data* minn prova li tevalwa t-trasferiment ta' tramadol u l-ewwel metabolit tiegħu ġol-ħalib transizzjonali f'jiem 2-4 wara ċ-ċesarja. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, b'mod konformi ma' gwida ta' kalkulazzjoni aġġornata, tarbija esklussivament mrdda' tircievi dożaġġ medju aġġustat għall-piż tal-omm ta' madwar 3%. Il-PRAC ikkonsidra li dan għandu jiġi rifless b'mod xieraq fl-informazzjoni tal-prodott. Barra minn hekk, fi studji farmakokinetiċi fi trabi għadhom jitwiellu, kienet rappurtata formazzjoni bil-mod iżda sinifikanti ta' O-demethyl-tramadol, filwaqt li *glucuronidation* u funzjonijiet tal-kliewi mhux maturi jistgħu inaqqsu l-eliminazzjoni ta' dan il-metabolit. Il-PRAC ikkonkluda li, l-impatt tal-akkumulu potenzjali ta' O-demethyl-tramadol fit-trabi li jirriżulta minn teħid ripetut ta' tramadol u O-demethyl-tramadol mal-ħalib tal-omm ma jistax jiġi stmat b'modsuffiċjenti. Għalhekk, sabiex jiġi evitat l-akkumulu potenzjali fi trabi li għadhom jitwiellu, ommijiet li jreddgħu m'għandhomx jingħataw doži ripetuti ta' paracetamol / tramadol; inkella t-treddiġh għandu jitwaqqafwaqt kura fit-tul ta' paracetamol / tramadol.

Għalhekk, minħabba d-*data* ppreżentata fil-PSURs riveduti, il PRAC ikkonsidra li bidliet fl-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom paracetamol / tramadol huma meħtieġa.

Is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal paracetamol/tramadolis-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) paracetamol/tramadol mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht is-skop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/ għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom { paracetamol/tramadol huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali

<Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (test gdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)>

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

[...]

Treddigh

Madwar 0.1% tad-doża tal-omm ta' tramadol tiġi eliminata fil-ħalib tal-omm. Fil-perjodu immedjatament wara l-ħlas, dożaġġ sa' 400 mg meħud mill-ħalq mill-omm kuljum, jikkorrispondi għal ammont medju ta' tramadol meħud minn trabi mreda' ta' 3% tad-doża aġġustata għall-piż tal-omm. Għal din ir-raġuni tramadol m'għandux jittiehed waqt it-treddigh jew inkella, it-treddigh għandu jitwagqaf waqt il-kurabi tramadol. Il-waqfien tat-treddigh ġeneralment mhux meħtieġ wara doża waħda ta' tramadol.

[...]

<Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (test gdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)>

Fuljett ta' Tagħrif

Il-fuljett ta' tagħrif għandu jiġi aġġornat kif ġej:

- Sezzjoni 2

[...]

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Treddigh

Tramadol jiġi eliminat ġol-ħalib tas-sider. Għal din ir-raġuni, m'għandekx tieħu <isem il-prodott> għal aktar minn darba waqt it-treddigh, jew inkella, jekk tieħu <isem il-prodott> għal aktar minn darba, għandek tiegaf tredda'.

[...]

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Marzu 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	15 ta' Mejju 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	14 ta' Lulju 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor paracetamol/tramadol heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In deze periodieke veiligheidsupdate (PSUR) werd aan de vergunninghouders gevraagd een cumulatief overzicht te verstrekken van gevallen van blootstelling aan tramadol tijdens de periode van borstvoeding. De zoekopdracht leverde 15 veiligheidsrapporten over individuele gevallen (ICSR's) op waarin bijwerkingen werden gemeld, met inbegrip van symptomen van depressie van het CZS in 7 gevallen, wat een bekend gevolg is van blootstelling aan opiaten bij kinderen die borstvoeding krijgen. De rapporten waren echter slecht gedocumenteerd en er werd geen nieuwe relevante informatie in gevonden. Er werden dertien relevante publicaties gevonden, waarvan één originele gegevens bevatte. Deze publicatie gaat over gegevens van een trial waarin de overdracht van tramadol en de eerste metaboliet van die stof in overgangsmelk werd geëvalueerd op dag 2–4 na een keizersnede. Op basis van deze resultaten zou een kind dat uitsluitend borstvoeding krijgt een gemiddelde voor het gewicht van de moeder gecorrigeerde dosis van ongeveer 3% krijgen. Dit strookt met het recent bijgewerkte advies voor de berekening. Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) was van mening dat de productinformatie dit gegeven op gepaste wijze dient weer te geven. Bovendien werd in farmacokinetische onderzoeken bij vroege pasgeborenen een trage maar significante vorming van O-demethyltramadol gemeld, terwijl de nog onvolledig ontwikkelde glucuronidering en nierfunctie de eliminatie van deze metaboliet kunnen afremmen. Het PRAC concludeerde dat de impact van de mogelijke accumulatie van O-demethyltramadol bij pasgeborenen door het herhaald inslikken van tramadol en O-demethyltramadol met de moedermelk onvoldoende geschat kan worden. Om mogelijke accumulatie bij pasgeborenen te voorkomen, mogen moeders die borstvoeding geven daarom niet herhaalde doses paracetamol/tramadol krijgen of dient de borstvoeding te worden onderbroken tijdens een langere behandeling met paracetamol/tramadol.

Gezien de gegevens gepresenteerd in de bestudeerde PSUR's is het PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die paracetamol/tramadol bevatten gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor paracetamol/tramadol is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) paracetamol/tramadol bevat(ten) onveranderd is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die paracetamol/tramadol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

[De huidige Samenvatting van de productkenmerken moet worden aangepast (toevoeging, vervanging of verwijdering van tekst, waar nodig) om de onderstaande overeengekomen tekst weer te geven]

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

[...]

Borstvoeding

Ongeveer 0,1% van de dosis tramadol die de moeder inneemt, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een orale dosis tot 400 mg ingenomen door de moeder komt in de periode direct na de bevalling overeen met een gemiddelde hoeveelheid tramadol ingenomen door de met moedermelk gevoede baby van 3% van de voor het gewicht van de moeder gecorrigeerde dosis. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding of moet de borstvoeding worden stopgezet tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is doorgaans niet noodzakelijk na één dosis tramadol.

[...]

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiters (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

[De huidige bijsluiters moet worden aangepast (toevoeging, vervanging of verwijdering van tekst, waar nodig) om de onderstaande overeengekomen tekst weer te geven]

Bijsluiters

De bijsluiters dient als volgt te worden bijgewerkt:

- Rubriek 2

[...]

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding

Tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk. Om deze reden mag u <Productnaam> niet vaker dan eenmaal innemen tijdens de periode van borstvoeding. Als u <Productnaam> vaker dan eenmaal gebruikt, dient u te stoppen met de borstvoeding.

[...]

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Maart 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	15/05/2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14/07/2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de/den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for paracetamol/tramadol er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I denne PSUR ble innehavere av markedsføringstillatelsen bedt om å sende inn en samlet gjennomgang av tilfeller av tramadol-eksponering under amming. Søket fant 15 sikkerhetsrapporter for enkelttilfeller (ICSR) der det var rapportert bivirkninger, inkludert 7 tilfeller av CNS-depresjonssymptomer, som er en kjent konsekvens av opioid-eksponering hos ammende barn. Rapportene var imidlertid dårlig dokumentert, og det ble ikke identifisert noen ny relevant informasjon. Tretten relevante publikasjoner ble identifisert, av hvilke én inneholdt originaldata. Denne publikasjonen rapporterer data fra en klinisk studie som vurderer overføring av tramadol og dens første stoffskifteprodukt til overgangsmelk ved dag 2–4 etter keisersnitt. Basert på disse resultatene, som følger nylig oppdaterte retningslinjer for beregning, vil et barn som utelukkende får brystmelk motta en gjennomsnittlig vektjustert dose fra mor på omtrent 3 %. PRAC anser at dette må fremgå tydelig av produktinformasjonen. I farmakokinetiske studier av tidlige nyfødte, ble det videre rapportert en sakte, men signifikant O-demetyl-tramadol-dannelse, mens umoden glukoronidering og umodne nyrefunksjoner kan lede til sakte eliminering av dette stoffskifteproduktet. PRAC konkluderte at virkningen av potensiell akkumulering av O-demetyl-tramadol hos nyfødte som følger fra gjentatt inntak av tramadol og O-demetyl-tramadol med morsmelken ikke kan beregnes i tilstrekkelig omfang. For å unngå mulig akkumulering hos nyfødte skal det ikke administreres gjentatte doser av paracetamol/tramadol til ammende mødre. Amming må alternativt avbrytes ved langvarig behandling med paracetamol/tramadol.

I lys av dataene som ble presentert i de evaluerte PSUR-ene, anser PRAC at endringer i produktinformasjonen for medisinske produkter som inneholder paracetamol/tramadol er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for paracetamol/tramadol mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet/virkestoffene paracetamol/tramadol er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder paracetamol/tramadol er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

<Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)>

Preparatomtale

- Avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

[...]

Amming

Omtrent 0,1 % av tramadoldosen inntatt av mor, skilles ut i brystmelken. I den første tiden etter fødselen tilsvarer dette, for oralt administrert daglig dose på opptil 400 mg til mor, en gjennomsnittsmengde på tramadol inntatt av ammende spedbarn på 3 % av vektjustert dose for mor. Av denne grunn skal tramadol ikke brukes under amming eller amming må avbrytes under behandlingen med tramadol. Det er vanligvis ikke nødvendig å avbryte amming etter én enkelt dose med tramadol.

[...]

<Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)>

Pakningsvedlegg

Pakningsvedlegget må oppdateres tilsvarende som følger:

- Avsnitt 2

[...]

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amming

Tramadol skilles ut i brystmelk. Du må av denne grunn ikke ta <produktnavn> mer enn én gang når du ammer, eller, hvis du tar <produktnavn> mer enn én gang, må du avbryte ammingen.

[...]

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Mars 2016, CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	15. mai 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	14. juli 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR dotyczących paracetamolu z tramadolem, wnioski naukowe są następujące:

W niniejszym raporcie PSUR podmioty odpowiedzialne poproszono o przedstawienie łącznego podsumowania przypadków narażenia na tramadol w okresie karmienia piersią. Wyszukano 15 raportów ICSR, w których zgłaszano działania niepożądane, w tym w 7 przypadkach objawy zmniejszenia aktywności OUN, co jest znanym skutkiem narażenia na opioidy u dzieci karmionych piersią. Jednak raporty były słabo udokumentowane i nie zidentyfikowano żadnych nowych odnośnych informacji. Zidentyfikowano 13 publikacji dotyczących tego tematu, z których jedna zawierała dane oryginalne. W tej publikacji zamieszczono dane z badania oceniającego przenikanie tramadolu i jego pierwszego metabolitu do mleka przejściowego w dniach 2.–4. po cięciu cesarskim. Na podstawie tych wyników, zgodnie z niedawno zaktualizowanymi wytycznymi obliczeniowymi, niemowlę karmione wyłącznie mlekiem z piersi otrzymałoby około 3% średniej dawki przeliczonej na masę ciała matki. Komitet PRAC uznał, że należy to odpowiednio odzwierciedlić w informacji o produkcie leczniczym. Co więcej, w badaniach farmakokinetycznych u wcześniaków stwierdzono powolne, ale istotne powstawanie O-demetylo-tramadolu, przy czym niedojrzała glukuronidacja i czynność nerek może spowalniać eliminację tego metabolitu. Komitet PRAC podsumował, że nie można w wystarczającym zakresie ocenić wpływu potencjalnej kumulacji O-demetylo-tramadolu u noworodków, wynikającej z powtarzanej przyjmowania tramadolu i O-demetylo-tramadolu z mlekiem matki. Dlatego, aby uniknąć możliwej kumulacji u noworodków, matkom karmiącym nie należy podawać powtarzanych dawek paracetamolu z tramadolem. Alternatywą jest przerwanie karmienia piersią podczas długotrwałego stosowania paracetamolu z tramadolem.

Dlatego w świetle danych przedstawionych w ponownie sprawdzonych raportach PSUR komitet PRAC uznał, że konieczne jest wprowadzenie zmian w informacji o produkcie dla produktów leczniczych zawierających paracetamol/tramadol.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących paracetamolu z tramadolem grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających paracetamol z tramadolem pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające paracetamol z tramadolem są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonych do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

[...]

Karmienie piersią

Okolo 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę jest wydzielane w mleku kobiecym. Oznacza to, że w okresie bezpośrednio po porodzie, po doustnym zażyciu przez matkę dawki do 400 mg w ciągu doby, średnia dawka tramadolu przyjęta przez karmione piersią niemowlęta, wynosi 3% dawki przeliczonej na masę ciała matki. Z tego powodu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Alternatywą jest przerwanie karmienia piersią podczas leczenia tramadolem. Przerwanie karmienia piersią nie jest zwykle konieczne po przyjęciu jednej dawki tramadolu.

[...]

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

Ulotka dla pacjenta

Ulotkę dla pacjenta należy odpowiednio zaktualizować, jak podano poniżej:

- Punkt 2

[...]

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Karmienie piersią

Tramadol jest wydzielany do mleka kobiecego. Z tego powodu nie należy przyjmować leku <nazwa produktu> więcej niż jeden raz podczas karmienia piersią lub, jeśli pacjentka przyjmuje lek <nazwa produktu> więcej niż jeden raz, alternatywą jest przerwanie karmienia piersią.

[...]

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w marcu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	15 maja 2016
Wdrażanie stanowiska w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	14 lipca 2016

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração aos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

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

Neste RPS, foi pedido aos titulares da AIM para submeterem uma revisão cumulativa dos casos de exposição ao tramadol durante a amamentação. A pesquisa resultou em 15 ICSRs para os quais foram notificados eventos adversos, incluindo sintomas de depressão do SNC em 7 casos, que são uma consequência conhecida da exposição a opioides em lactentes. Contudo, as notificações foram insuficientemente documentadas e não foi identificada nenhuma informação nova relevante. Foram identificadas treze publicações relevantes, uma das quais continha dados originais. Esta publicação apresenta dados de um ensaio que avalia a transferência de tramadol e do seu metabolito principal para o leite de transição nos 2–4 dias após cesariana. Com base nestes resultados, conforme as orientações de cálculo recentemente atualizadas, um lactente alimentado exclusivamente com leite materno receberia uma dose materna média, ajustada ao peso, de aproximadamente 3%. O PRAC considerou que isto deve estar adequadamente refletido na informação do produto. Além disso, em estudos farmacocinéticos em recém-nascidos prematuros, foi relatada a formação lenta mas significativa de O-desmetil-tramadol, sendo que as funções de glucuronidação e renal imaturas podem retardar a eliminação deste metabolito. O PRAC concluiu que o impacto da acumulação potencial do O-desmetil-tramadol em recém-nascidos, resultante da ingestão repetida de tramadol e O-desmetil-tramadol com o leite materno, não pode ser calculado numa extensão significativa. Por isso, para evitar a acumulação potencial em recém-nascidos, não devem administrar-se às mães a amamentar doses repetitivas de paracetamol / tramadol; em alternativa, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento prolongado com paracetamol / tramadol.

Assim, à luz dos dados apresentados nos RPSs revistos, o PRAC considerou que se justificavam alterações à informação dos medicamentos que contém paracetamol / tramadol.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos para a alteração aos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas para o paracetamol / tramadol, o CMDh considera que a relação benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) paracetamol / tramadol não é alterada na condição de serem introduzidas na informação do produto as alterações propostas.

É posição do CMDh que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado dos produtos abrangidos por esta avaliação única de RPS podem variar. Na medida em que medicamentos adicionais contendo paracetamol / tramadol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na EU no futuro, o CMDh recomenda que estas autorizações de introdução no mercado sejam alteradas em conformidade.

Anexo II

**Alterações à informação do produto do(s) medicamento(s) autorizado(s)
pelo procedimento nacional**

<Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)>

Resumo das características do medicamento

- Secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

[...]

Amamentação

Aproximadamente 0,1% da dose materna de tramadol é excretado no leite materno. No período pós-parto imediato, uma dose diária oral materna até 400 mg corresponde a uma quantidade média de tramadol, ingerido por lactentes, de 3% da dose materna média ajustada ao peso. Por este motivo, o tramadol não deve ser usado durante o aleitamento ou, em alternativa, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com tramadol. A interrupção da amamentação não é geralmente necessária após uma única dose de tramadol.

[...]

<Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)>

Folheto Informativo

O folheto informativo deve ser atualizado conforme o seguinte:

- Secção 2

[...]

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 produto> mais do que uma vez durante a amamentação ou, em alternativa, se tomar <nome do produto> mais do que uma vez deve parar a amamentação.

[...]

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh de março de 2016
Transmissão às Autoridades Competentes Nacionais das traduções dos anexos do acordo:	15 de maio de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (submissão da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	14 de julho de 2016

Anexa I

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

Concluzii științifice

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

În acest RPAS, deținătorilor autorizației de punere pe piață li s-a solicitat să trimită o revizuire cumulativă a cazurilor de expunere la tramadol în timpul alăptării. În urma cercetărilor, au rezultat 15 Rapoarte de siguranță individuale, în care au fost raportate evenimente adverse, inclusiv simptome de depresie a SNC în 7 cazuri, acestea reprezentând o consecință cunoscută a expunerii la doze mari de opioid în cazul copiilor alăptați. Cu toate acestea, rapoartele au fost slab documentate și nu au fost identificate informații noi relevante. Au fost identificate treisprezece publicații relevante, dintre care una conținea datele originale. Această publicație raportează datele dintr-un studiu care evaluează transferul de tramadol și a primului metabolit al acestuia în laptele tranzițional, în zilele 2-4 după operația de cezariană. Pe baza acestor rezultate, în conformitate cu calculele actualizate recent, un copil hrănit exclusiv prin alăptare va primi o doză de aproximativ 3%, ajustată în funcție de greutatea maternă medie. PRAC a considerat că acest lucru trebuie reflectat în mod corespunzător în informațiile produsului. Mai mult, în urma studiilor farmacocinetice efectuate în cazul nou-născuților prematur, a fost raportată formarea lentă, dar semnificativă de O-demetiltromadol, în timp ce glucoronoconjugarea imatură și funcțiile renale pot încetini eliminarea acestui metabolit. PRAC a concluzionat că impactul potențialei acumulări de O-demetiltramadol în cazul nou-născuților, rezultat din ingerarea repetată a tramadolului și a O-demetiltramadolului cu laptele matern, nu poate fi estimat într-o măsură suficientă. Prin urmare, pentru a evita potențiala acumulare în cazul nou-născuților, mamelor care alăptează nu trebuie să li se administreze doze repetitive de paracetamol/tramadol; alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentelor îndelungate cu paracetamol/tramadol.

În concluzie, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile revizuite, PRAC a considerat că au fost justificate modificările asupra informațiilor produselor medicinale cu conținut de paracetamol/tramadol.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru paracetamol/tramadol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active paracetamol/tramadol este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

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 și alte medicamente care conțin paracetamol/tramadol sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

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

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou a fost **subliniat și îngroșat**, iar textul șters a fost tăiat)

[Rezumatul caracteristicilor produsului existent va fi modificat (prin inserarea, înlocuirea sau ștergerea textului, după caz), pentru a reflecta formularea acceptată, conform celor de mai jos]

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

[...]

Alăptarea

Aproximativ 0,1% din doza de tramadol administrată mamei se excretă în laptele matern. În perioada post-partum imediată, pentru doza orală maternă zilnică de până la 400 mg, această valoare corespunde cu cantitatea medie de 3% din doza ajustată în funcție de greutatea maternă de tramadol ingerat de nou-născuții alăptați. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. În general, întreruperea alăptării nu este necesară în cazul unei singure doze de tramadol.

[...]

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou a fost **subliniat și îngroșat**, iar textul șters a fost tăiat)

[Prospectul existent va fi modificat (prin inserarea, înlocuirea sau ștergerea textului, după caz), pentru a reflecta formularea acceptată, conform celor de mai jos]

Prospectul

Prospectul trebuie actualizat după cum urmează:

- Pct. 2

[...]

Sarcina și alăptarea

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

Alăptarea

Tramadolul se excretă în laptele matern. Din acest motiv, nu trebuie să luați <numele produsului> decât o dată în timpul alăptării sau, alternativ, dacă luați <numele produsului> de mai multe ori, trebuie să întrerupeți alăptarea.

[...]

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Martie 2016 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	15 mai 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	14 iulie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre paracetamol/tramadol sú vedecké závery nasledovné:

V rámci tejto správy PSUR boli držiteľia rozhodnutia o registrácii požiadaní, aby predložili súhrnný prehľad prípadov vystavenia účinku tramadolu počas dojčenia. Pri analýze bolo nájdených 15 hlásení jednotlivých bezpečnostných prípadov, v ktorých sa hlásili nežiaduce udalosti vrátane 7 prípadov výskytu príznakov depresie CNS, ktorá je známym dôsledkom vystavenia účinku dojčených detí opioidu. Hlásenia však neboli dostatočne zdokumentované a neboli zistené žiadne nové významné informácie. Bolo identifikovaných trinásť relevantných publikácií, z ktorých jedna obsahovala pôvodné údaje. V tejto publikácii boli uvedené údaje z klinického skúšania, v ktorom sa hodnotil prestup tramadolu a jeho prvého metabolitu do prechodného mlieka na 2.-4. deň po cisárskom reze. Na základe týchto výsledkov, v súlade s nedávno aktualizovaným pokynom na výpočet by výlučne dojčené dojča prijalo priemernú dávku prispôbenú telesnej hmotnosti matky na úrovni približne 3 %. Výbor PRAC sa domnieval, že táto skutočnosť sa má primerane uviesť v informáciách o lieku. Okrem toho sa vo farmakokinetických štúdiách s čerstvými novorodencami hlásila pomalá, no významná tvorba O-demetyl-tramadolu, pričom nezrelá glukoronidácia a renálne funkcie môžu spomaliť vylučovanie tohto metabolitu. Výbor PRAC dospel k záveru, že nie je možné v dostatočnom rozsahu odhadnúť vplyv novej kumulácie O-demetyl-tramadolu u novorodencov, ktorá je dôsledkom opakovaného požitia tramadolu a O-demetyl-tramadolu v materskom mlieku. Preto, v záujme predísť novej kumulácii u novorodencov, sa nemajú dojčiacim matkám podávať opakované dávky paracetamolu/tramadolu; alternatívne sa má dojčenie v priebehu dlhodobej liečby paracetamolom/tramadolom prerušiť.

Preto, z hľadiska údajov uvedených v posúdených PSUR dospel výbor PRAC k záveru, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich paracetamol/tramadol sú oprávnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre paracetamol/tramadol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúcich paracetamol/tramadol je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce paracetamol/tramadol, ktoré sú v súčasnosti registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované)
liek (lieky)**

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku sa majú zahrnúť uvedené úpravy (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

[Existujúci súhrn charakteristických vlastností lieku sa má upraviť tak (vložiť, nahradiť alebo odstrániť text, podľa toho čo sa požaduje), aby obsahoval dohodnuté znenie podľa nižšie uvedeného]

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

[...]

Dojčenie

Približne 0,1 % dávky tramadolu užitej matkou sa vylúči do materského mlieka. V období bezprostredne po pôrode zodpovedá táto hodnota pri perorálnej dennej dávke matky až do 400 mg, priemernému množstvu tramadolu požitému dojčenými novorodencami na úrovni 3 % dávky, odvodenej od telesnej hmotnosti matky. Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas dojčenia alebo alternatívne sa má dojčenie v priebehu liečby tramadolom prerušiť. Po jednorazovej dávke tramadolu nie je vo všeobecnosti nevyhnutné dojčenie prerušiť.

[...]

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa sa majú zahrnúť uvedené úpravy (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

[Existujúca písomná informácia pre používateľa sa má upraviť tak (vložiť, nahradiť alebo odstrániť text, podľa toho čo sa požaduje), aby obsahovala dohodnuté znenie podľa nižšie uvedeného]

Písomná informácia pre používateľa

Písomná informácia pre používateľa sa má nasledovne aktualizovať:

- Časť 2

[...]

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Dojčenie

Tramadol sa vylučuje do materského mlieka. Z tohto dôvodu neužívajte <názov lieku> viac ako jedenkrát počas dojčenia, prípadne, ak užijete <názov lieku> viac ako jedenkrát, dojčenie musíte prerušiť.

[...]

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v marci 2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	15. mája 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	14. júla 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za paracetamol/tramadol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V tem poročilu PSUR so bili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom pozvani, da predložijo kumulativni pregled primerov izpostavljenosti tramadolu med dojenjem. Našli so 15 varnostnih poročil o posameznih primerih (ICSR), pri katerih so poročali o neželenih učinkih, vključno s 7 primeri simptomov depresije osrednjega živčevja, kar je znana posledica izpostavljenosti opioidom pri dojenih otrocih. Vendar so bila poročila slabo dokumentirana in novih pomembnih informacij niso odkrili. Našli so trinajst pomembnih objav, med njimi je ena vsebovala izvirne podatke. V tej objavi so navedeni podatki iz preskušanja, v katerem so vrednotili prenos tramadola in njegovega prvega presnovka v prehodno mleko po 2–4 dneh po carskem rezu. Na podlagi teh rezultatov in skladno z nedavno posodobljenim vodilom za izračun bi dojenček, ki bi bil izključno dojen, prejemal približno 3 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Odbor PRAC je menil, da mora biti to ustrezno razvidno iz informacij o zdravilu. Nadalje so iz farmakokinetičnih študij pri novorojenčkih kmalu po rojstvu poročali o počasnem, a znatnem nastajanju O-demetil-tramadola, medtem ko nezrelo delovanje glukuronidacije in ledvično delovanje lahko upočasnita izločanje tega presnovka. Odbor PRAC je zaključil, da vpliva morebitnega kopičenja O-demetil-tramadola pri novorojenčkih, ki je posledica večkratnega zaužitja tramadola in O-demetil-tramadola z materinim mlekom, ni mogoče v zadostni meri oceniti. Da pri novorojenčkih preprečimo morebitno kopičenje, doječe matere ne smejo prejemati ponavljajočih se odmerkov paracetamola/tramadola. Druga možnost je, da se dojenje med daljšim zdravljenjem s paracetamolom/tramadolom prekine.

Na podlagi podatkov, predstavljenih v pregledanih poročilih PSUR, je odbor PRAC menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo paracetamol/tramadol.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za paracetamol/tramadol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) paracetamol/tramadol ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo paracetamol/tramadol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

[...]

Dojenje

Približno 0,1 % materinega odmerka tramadola se izloči v materino mleko. Če mati prejema dnevni peroralni odmerek do 400 mg, je v obdobju takoj po porodu povprečna količina tramadola, ki jo zaužijejo dojeni otroci, 3 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Zato se tramadol med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je treba dojenje med zdravljenjem s tramadolom prekiniti. Po enkratnem odmerku tramadola dojenja običajno ni treba prekiniti.

[...]

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Navodilo za uporabo

Navodilo za uporabo mora biti skladno s tem posodobljeno, kot sledi:

- Poglavje 2

[...]

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Dojenje

Tramadol se izloča v materino mleko. Zato zdravila <ime zdravila> med dojenjem ne smete vzeti več kot enkrat, oziroma morate prenehati z dojenjem, če zdravilo <ime zdravila> vzamete več kot enkrat.

[...]

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh marca 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	15. maj 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	14. julij 2016

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för paracetamol/tramadol dras följande vetenskapliga slutsatser:

I denna periodiska säkerhetsrapport ombads innehavarna av godkännandet för försäljning att lämna in en kumulativ granskning av fall med tramadolexponering under amning. Vid sökningen hittades 15 enskilda fallrapporter (ICSR-rapporter) i vilka biverkningar rapporterades, inklusive CNS-depressionssymtom i 7 fall, vilket är en känd konsekvens när ammade barn exponeras för opioider. Rapporterna var emellertid dåligt dokumenterade och ingen ny relevant information kunde identifieras. 13 relevanta publikationer identifierades, av vilka en innehöll originaldata. I denna publikation rapporteras data från en prövning där man utvärderade överföringen av tramadol och dess första metabolit till övergångsmjolk vid dag 2–4 efter kejsarsnitt. Med utgångspunkt från dessa resultat skulle ett barn som enbart ammas få en genomsnittlig viktjusterad dos från modern på cirka 3 %, i linje med på senare tid uppdaterad vägledning för beräkning. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) ansåg att detta skulle återspeglas på lämpligt sätt i produktinformationen. Vidare rapporterades i farmakokinetiska studier av tidiga nyfödda en långsam men signifikant bildning av O-demetyl-tramadol, medan omogen glukuronidering och njurfunktion skulle kunna sakta ned elimineringen av denna metabolit. PRAC drog slutsatsen att påverkan av den potentiella ackumuleringen av O-demetyl-tramadol hos nyfödda på grund av upprepat intag av tramadol och O-demetyl-tramadol via modersmjölken inte kan beräknas i tillräcklig omfattning. För att undvika potentiell ackumulering hos nyfödda ska ammande mödrar därför inte ges upprepade doser av paracetamol/tramadol; alternativt ska amningen upphöra under långvarig behandling med paracetamol/tramadol.

Med tanke på de data som presenterades i de granskade periodiska säkerhetsrapporterna, ansåg PRAC därför att det krävs ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller paracetamol/tramadol.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för paracetamol/tramadol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) paracetamol/tramadol är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller paracetamol/tramadol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

<Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén
(ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)>

Produktresumé

- Avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

[...]

Amning

Cirka 0,1 % av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjolk. Detta innebär att under den omedelbara post partum-perioden intar ammade spädbarn i genomsnitt 3 % av den viktjusterade tramadoldosen till modern, när modern får orala dagliga doser på upp till 400 mg. Därför bör tramadol inte användas under amning, alternativt bör amning upphöra under behandling med tramadol. Det är vanligtvis inte nödvändigt att upphöra med amningen efter en engångsdos av tramadol.

[...]

<Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln
(ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)>

Bipacksedel

Bipacksedeln bör uppdateras enligt följande:

- Avsnitt 2

[...]

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Amning

Tramadol utsöndras i bröstmjolk. Därför ska du inte ta <produktnamn> mer än en gång under amning, eller, om du tar <produktnamn> mer än en gång, ska du sluta amma.

[...]

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Mars 2016 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	15 maj 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	14 juli 2016