

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for dexketoprofen / tramadol er de videnskabelige konklusioner som følger:

I lyset af tilgængelige data vedrørende brugen af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler efter uge 20 i graviditeten og risikoen for "nyresvigt, oligohydramnion og neonatal nedsat nyrefunktion" og "ductus arteriosus konstriktion" fra litteratur og spontane rapporter, konkluderede PRAC (dexketoprofen PSUSA/00000997/202110) og CMDh (EMA/CMDh/642745/2022, Ibuprofen og brug under graviditet – type II variation DE/H/0392/II/032/G), at produktinformationen for produkter, der indeholder dexketoprofen, skal ændres tilsvarende.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for dexketoprofen / tramadol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder dexketoprofen / tramadol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende dexketoprofen / tramadol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

- **Produktresumé**

Pkt. 4.6

Graviditet

...

Dexketoprofen

Hæmning af prostaglandinsyntese kan have en negativ virkning på graviditeten og/eller embryo/føtal udvikling. Data fra epidemiologiske studier vækker bekymring om en forøget risiko for spontan abort og for hjertemisdannelser og gastroschisis efter brug af en prostaglandinsyntesehæmmer tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser blev forøget fra under 1 % op til cirka 1,5 %. Risikoen antages at stige med dosis og varighed af behandlingen. Hos dyr er det vist, at administration af en prostaglandinsyntesehæmmer fører til øget præ- og postimplantationstab og embryo/føtal dødelighed. Derudover er der rapporteret om øget forekomst af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære misdannelser hos dyr, som fik en prostaglandinsyntesehæmmer i den organdannende periode. Ikke desto mindre har dyreforsøg med dexketoprofen ikke vist reproduktionstoksicitet (se 5.3).

Fra den 20. uge i graviditeten og fremefter kan brug af dexketoprofen forårsage oligohydramnion, der stammer fra nyresvigt hos fosteret. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er som regel reversibelt efter behandlingsophør. Derudover har der været rapporter om ductus arteriosus konstriktion efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste forsvandt efter behandlingsophør.

I tredje trimester af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for:

- kardiopulmonær toksicitet (~~med~~ præmatur **konstriktion**/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension);
- renal **dysfunktion** ~~svækkelse, som kan udvikle sig til nyresvigt med oligo-hydroamniose; (se ovenfor);~~

....

Indlægsseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at tage <X>

Graviditet, amning og frugtbarhed

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

Dexketoprofen kan forvolde nyre- og hjerteproblemer hos din ufødte baby. Det kan påvirke din og din babys tendens til at bløde og gøre, at fødslen er senere eller længere end forventet. Fra 20 ugers graviditet kan dexketoprofen forårsage nyreproblemer hos dit ufødte barn, hvilket kan føre til lave niveauer af fostervand, der omgiver barnet (oligohydramnios) eller forsnævring af et blodkar (ductus arteriosus) i barnets hjerte.

Tramadol udskilles i modermælken.

Brugen af <X> er kontraindiceret under graviditet, såvel som under amning.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	31. oktober 2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	29. december 2022