

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Dexketoprofen / Tramadol wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur Anwendung von NSAR nach der 20. Schwangerschaftswoche und dem Risiko von „Nierenfunktionsstörungen, Oligohydramnion und Niereninsuffizienz bei Neugeborenen“ und „Verengung des Ductus arteriosus“ aus der Literatur und aus Spontanberichten, kamen der PRAC (Dexketoprofen PSUSA/00000997/202110) und die CMDh (EMA/CMDh/642745/2022, Ibuprofen und Anwendung während der Schwangerschaft – Typ II-Variation DE/H/0392/II/032/G) zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Dexketoprofen enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

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 Dexketoprofen / Tramadol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Dexketoprofen / Tramadol enthält/enhalten, 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 Dexketoprofen / 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 Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

Abschnitt 4.6

Schwangerschaft

...

Dexketoprofen

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko von Fehlgeburten sowie kardialen Fehlbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiale Fehlbildungen erhöhte sich von unter 1 % auf etwa 1,5 %. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fötaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Fehlbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Fehlbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten. Dennoch haben tierexperimentelle Studien mit Dexketoprofen keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Dexketoprofen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurde von Fällen berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- Kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitige **Verengung** / vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- **Nierenfunktionsstörung**, die zu einer Niereninsuffizienz mit Oligohydramnion führen können (**siehe oben**);

....

Packungsbeilage

- 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <X> beachten?

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Dexketoprofen kann Nieren- und Herzprobleme bei Ihrem ungeborenen Kind verursachen. Es kann Ihre Blutungsneigung und die Ihres Kindes beeinflussen und dazu führen, dass der Geburtsvorgang später einsetzt oder länger andauert als erwartet. Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann Dexketoprofen bei Ihrem ungeborenen Kind Nierenprobleme verursachen, was zu einer zu verringerten Menge des Fruchtwassers, welches Ihr Kind umgibt, führen kann (Oligohydramnion) oder es kann zur Verengung eines Blutgefäßes (Ductus arteriosus) im Herzen Ihres Kindes kommen.

Tramadol geht in die Muttermilch über.

Die Einnahme von <X> ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	31. Oktober 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	29. Dezember 2022