

Παράρτημα Ι

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

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη δεξκετοπροφαίνη / τραμαδόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση ΜΣΑΦ μετά την 20ή εβδομάδα κύησης και τον κίνδυνο «νεφρικής δυσλειτουργίας, ολιγοϋδράμνιου και νεογνικής νεφρικής δυσλειτουργίας» και «στένωσης του αρτηριακού πόρου» από τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές, η PRAC (δεξκετοπροφαίνη PSUSA/00000997/202110) και CMDh (EMA/CMDh/642745/2022, Ιβουπροφαίνη και χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης –τροποποίηση τύπου II DE/H/0392/II/032/G) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν δεξκετοπροφαίνη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη δεξκετοπροφαίνη / τραμαδόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δεξκετοπροφαίνη / τραμαδόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξκετοπροφαίνη / τραμαδόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

- **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

Παράγραφος 4.6

Κύηση

...

Δεξκετοπροφαίνη

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κύηση και/ή την εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες εγείρουν ανησυχία σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσπλασίας, καθώς και γαστρώσχισης, μετά τη χρήση αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών σε πρώιμο στάδιο της κύησης. Ο απόλυτος κίνδυνος καρδιαγγειακής δυσπλασίας αυξήθηκε από κάτω από 1% σε έως και περίπου 1,5%. Ο κίνδυνος θεωρείται ότι αυξάνεται όσο αυξάνεται η δόση και η διάρκεια της θεραπείας. Στα ζώα, η χορήγηση αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί αυξημένη απώλεια εμβρύων πριν και μετά την εμφύτευση και εμβρυονική-εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένες επιπτώσεις ορισμένως δυσπλασιών, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών, σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε αναστολέας της σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τη περίοδο της οργανογένεσης. Παρ' όλα αυτά, οι ζωικές μελέτες με δεξκετοπροφαίνη δεν έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε 5.3).

Από την 20ή εβδομάδα της εγκυμοσύνης και μετά, η χρήση της δεξκετοπροφαίνης μπορεί να προκαλέσει ολιγοϋδράμνιο που οφείλεται σε νεφρική δυσλειτουργία του εμβρύου. Αυτό μπορεί να εμφανιστεί λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμο μετά τη διακοπή της. Επιπλέον, έχουν υπάρξει αναφορές στένωσης του αρτηριακού πόρου ακολούθως της θεραπείας στο δεύτερο τρίμηνο, οι περισσότερες εκ των οποίων αποκαταστάθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών ενδέχεται να εκθέσουν το έμβρυο σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρη στένωση/σύγκλειση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)•
- νεφρική **δυσλειτουργία**, η οποία ενδέχεται να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοϋδράμνιο (**βλέπε παραπάνω**).

....

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το <X>

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

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

Η δεξκετοπροφαίνη μπορεί να προκαλέσει νεφρικά και καρδιακά προβλήματα στο αγέννητο μωρό σας. Μπορεί να επηρεάσει την τάση σας για αιμορραγία, καθώς και του μωρού σας, και να προκαλέσει επίσπευση ή καθυστέρηση του τοκετού σε σχέση με το αναμενόμενο. Από τις 20 εβδομάδες της εγκυμοσύνης, η δεξκετοπροφαίνη μπορεί να προκαλέσει νεφρικά προβλήματα στο αγέννητο μωρό σας, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλά επίπεδα του

αμνιακού υγρού που περιβάλλει το μωρό (ολιγοϋδράμνιο) ή στένωση ενός αιμοφόρου αγγείου (αρτηριακός πόρος) στην καρδιά του μωρού.

Η τραμαδόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Η χρήση του <X> αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη, καθώς και κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Σεπτεμβρίου 2022
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	31 Οκτωβρίου 2022
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	29 Δεκεμβρίου 2022