

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

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

Compte tenu des données disponibles sur l'utilisation des AINS après la 20^e semaine de grossesse et sur le risque de « dysfonction rénale, d'oligoamnios et d'insuffisance rénale néonatale » ainsi que de « constriction du canal artériel » issues de la littérature et des déclarations spontanées, le PRAC (dexkétoprofène PSUSA/00000997/202110) et le CMDh (EMA/CMDh/642745/2022, Ibuprofène et utilisation en cours de grossesse – type II modification DE/H/0392/II/032/G) ont conclu que les informations sur les produits contenant du dexkétoprofène doivent être modifiées en conséquence.

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 dexkétoprofène / tramadol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du dexkétoprofène / tramadol demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation à partir des PSUR exclusivement, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du dexkétoprofène / tramadol sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modification à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

- **Résumé des caractéristiques du produit**

Rubrique 4.6

Grossesse

...

Dexkétoprofène

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut s'avérer nuisible pour la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques soulèvent des inquiétudes quant à un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire était augmenté de moins de 1 %, jusqu'à environ 1,5 %. On estime que le risque augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Chez les animaux, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines s'est révélée entraîner une perte pré- et post-implantatoire et une létalité embryo-fœtale accrues. En outre, des incidences accrues de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la période d'organogenèse. Néanmoins, les études effectuées chez l'animal avec le dexkétoprofène n'ont pas montré de toxicité sur la reproduction (voir 5.3).

À partir de la 20^e semaine d'aménorrhée, l'utilisation de dexkétoprofène peut provoquer un oligoamnios résultant d'une dysfonction rénale fœtale. Cet effet peut survenir peu de temps après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt de celui-ci. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été observés après le traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement.

Pendant le dernier trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardio-pulmonaire (avec **constriction**/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- une **dysfonction** rénale ~~un dysfonctionnement rénal, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale avec oligoamnios ;~~ (**voir ci-dessus**) ;

....

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <X> ?

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Le dexkétoprofène peut causer des problèmes rénaux et cardiaques chez votre bébé. Il peut avoir des répercussions sur vous et votre bébé en favorisant les saignements et entraîner un accouchement plus tardif ou plus long que prévu. À partir de 20 semaines d'aménorrhée, le dexkétoprofène peut provoquer des problèmes rénaux chez votre bébé, pouvant entraîner de faibles niveaux du liquide amniotique dans lequel il se trouve (oligoamnios) ou le rétrécissement d'un vaisseau sanguin (canal artériel) dans le cœur du bébé.

Le tramadol est excrété dans le lait maternel.

L'utilisation de <X> est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	31 octobre 2022
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	29 décembre 2022