

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 deksketoprofen/tramadol, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na raspoložive podatke za primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova nakon 20. tjedna trudnoće i rizik od „oštećenja funkcije bubrega, oligohidramnija i oštećenja bubrežne funkcije novorođenčeta“ i „stezanja arterijskog voda“ navedene u literaturi i iz spontanijh prijava, PRAC (deksketoprofen PSUSA/00000997/202110) i CMDh (EMA/CMDh/642745/2022, Ibuprofen i primjena tijekom trudnoće – izmjena tipa II DE/H/0392/II/032/G) zaključili su da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže deksketoprofen valja prikladno izmijeniti.

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 deksketoprofen/tramadol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) deksketoprofen/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 da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže deksketoprofen/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 informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

- **Sažetak opisa svojstava lijeka**

Dio 4.6

Trudnoća

...

Deksketoprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati štetan učinak na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja te srčanih malformacija i gastroskiza nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije povećan je s manje od 1% na oko 1,5%. Pretpostavlja se da se rizik povećava s povećanjem doze i trajanjem terapije. U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitaka prije i poslije implantacije i smrti embrija/fetusa. Dodatno, zabilježena je povećana učestalost različitih malformacija, uključujući srčane malformacije u životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze. Međutim, ispitivanja na životinjama s deksketoprofenom nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena deksketoprofena može uzrokovati oligohidramniju uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, zabilježeno je stezanje arterijskog voda nakon liječenja u drugom tromjesečju, od čega se većina povukla nakon prestanka liječenja.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s prijevremenim stezanjem/zatvaranjem arterijskog voda (*ductus arteriosus*) i plućnom hipertenzijom);
- **oštećenju funkcije bubrega** ~~oštećenju, koje može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom;~~ **(vidjeti gore)**;

....

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <X>

Trudnoća, dojenje i plodnost

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

Deksketoprofen može uzrokovati tegobe bubrega i srca Vašeg nerođenog djeteta. Može utjecati na Vašu i djetetovu sklonost krvarenju i uzrokovati kašnjenje ili produljenje trudova. Od 20. tjedna trudnoće deksketoprofen može uzrokovati tegobe bubrega kod Vašeg nerođenog djeteta, što može izazvati niske razine amnionske tekućine koja okružuje dijete (oligohidramniju) ili suženje krvne žile (arterijskog voda) u srcu djeteta.

Tramadol se izlučuje u majčino mlijeko.

Primjena lijeka <X> kontraindicirana je tijekom trudnoće i dojenja.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	31. listopada 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	29. prosinca 2022.