

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per dexketoprofene/tramadolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sull'utilizzo di FANS dopo la 20^a settimana di gravidanza e sul rischio di "disfunzione renale, oligoidramnios e compromissione renale neonatale" e "costrizione del dotto arterioso" riportati in letteratura e tramite segnalazioni spontanee, il PRAC (dexketoprofen PSUSA/00000997/202110) e il CMDh (EMA/CMDh/642745/2022, Ibuprofene e uso in gravidanza – variazione di tipo II DE/H/0392/II/032/G) hanno concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti dexketoprofene debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su dexketoprofene/tramadolo, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> dexketoprofene/tramadolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti dexketoprofene/tramadolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato>
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

- **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

Paragrafo 4.6

Gravidanza

...

Dexketoprofene

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può pregiudicare la gravidanza e/o lo sviluppo embrio-fetale. I dati di studi epidemiologici sollevano dubbi su un aumento del rischio di aborto e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è aumentato da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha come esito l'incremento della perdita pre- e post-impianto e della mortalità embrio-fetale. Inoltre, è stato segnalato un aumento nell'incidenza di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, negli animali cui è stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo dell'organogenesi. Ciononostante, gli studi condotti con dexketoprofene sugli animali non hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, l'utilizzo di dexketoprofene può causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, vi sono state segnalazioni di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre; la maggior parte di tali casi si è risolta in seguito alla sospensione del trattamento.

Durante il terzo trimestre della gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con **costrizione**/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- **disfunzione** compromissione renale, che può degenerare in insufficienza renale con oligoidramnios; (**vedere sopra**);

....

Foglio illustrativo

- 2. Cosa deve sapere prima di prendere <X>

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Dexketoprofene può causare problemi ai reni e al cuore del feto. Inoltre, potrebbe influire sulla tendenza sua e del suo bambino al sanguinamento e ritardare o prolungare più del previsto il travaglio. Dalla 20^a settimana di gravidanza, dexketoprofene può causare problemi renali al feto, i quali possono a loro volta comportare una riduzione dei livelli del liquido amniotico che circonda il bambino (oligoidramnios), o il restringimento di un vaso sanguigno (dotto arterioso) nel cuore del bambino.

Il tramadolo è escreto nel latte materno.

L'utilizzo di <X> è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di settembre 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	31 ottobre 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	29 dicembre 2022