

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor dexketoprofen/tramadol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Met het oog op de beschikbare gegevens over het gebruik van NSAID's na de 20e week van de zwangerschap en het risico op "nierfalen, oligohydramnion en nierfunctiestoornissen bij pasgeborenen" en "constrictie van de ductus arteriosus" uit de literatuur en uit spontane meldingen, hebben het PRAC (dexketoprofen PSUSA/00000997/202110) en de CMD(h) (EMA/CMDh/642745/2022, Ibuprofen en gebruik tijdens de zwangerschap – type II variatie DE/H/0392/II/032/G) geconcludeerd dat de productinformatie van middelen die dexketoprofen bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor dexketoprofen/tramadol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) dexketoprofen/tramadol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die dexketoprofen/tramadol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

- **Samenvatting van de productkenmerken**

Rubriek 4.6

Zwangerschap

...

Dexketoprofen

Remming van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek geven aanleiding tot bezorgdheid over een toegenomen kans op een miskraam, cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesynthetaseremmer in de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de behandelingsduur. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesynthetaseremmer te leiden tot een verhoogd pre- en postimplantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Daarnaast werd een verhoogde incidentie gemeld van diverse misvormingen, waaronder cardiovasculaire misvormingen, bij dieren die tijdens de organogenese een prostaglandinesynthetaseremmer hadden gekregen. Uit dieronderzoeken met dexketoprofen is echter geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van dexketoprofen oligohydramnion veroorzaken als gevolg van nierfalen bij de foetus. Dit kan zich kort na aanvang van de behandeling voordoen en is gewoonlijk omkeerbaar wanneer met de behandeling wordt gestopt. Daarnaast zijn er meldingen geweest van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester. In de meeste gevallen was dit verholpen na stopzetting van de behandeling.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthetaseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (met voortijdige **constrictie**/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- **nierfalen** falen, die kan uitmonden in nierfalen met oligohydramnion (**zie hierboven**);

....

Bijsluiter

- 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dexketoprofen kan nier- en hartproblemen veroorzaken bij uw ongeboren baby. Het kan voor u en uw baby van invloed zijn op de neiging tot bloeden en ervoor zorgen dat de bevalling later plaatsvindt of langer duurt dan verwacht. Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan dexketoprofen bij uw ongeboren baby nierproblemen veroorzaken. Dit kan leiden tot een lage hoeveelheid vruchtwater (oligohydramnion) of tot vernauwing van een bloedvat (ductus arteriosus) in het hart van de baby.

Tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Het gebruik van <X> is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en tijdens borstvoeding.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	31 oktober 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	29 december 2022