

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za deksketoprofen / tramadol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o uporabi NSAID (nesteroidna protivnetna zdravila) po 20. tednu nosečnosti in tveganju "motenj delovanja ledvic, oligohidramnija in neonatalne okvare ledvic" ter "konstrikcije arterioznega duktusa", zbrane iz literature in spontanih poročanj, sta odbor PRAC (deksketoprofen PSUSA/00000997/202110) in skupina CMDh (EMA/CMDh/642745/2022, Ibuprofen in uporaba med nosečnostjo – sprememba tipa II DE/H/0392/II/032/G) sklenila, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo deksketoprofen, ustrezno spremeniti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za deksketoprofen /tramadol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) deksketoprofen / tramadol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo deksketoprofen / tramadol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

Poglavje 4.6

Nosečnost

...

Deksketoprofen

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki epidemioloških študij zbujejo zaskrbljenost zaradi povečanega tveganja, da pride do splava in malformacij srca ter do gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnjem obdobju nosečnosti. Absolutno tveganje za to, da pride do kardiovaskularnih malformacij, se je od manj kot 1 % povečalo na približno 1,5 %. Tveganje naj bi se povečevalo s povečevanjem odmerka in trajanjem zdravljenja. Pri živalih se je izkazalo, da ima dajanje zaviralcev sinteze prostaglandinov za posledico povečano pogostnost pred- in poimplantacijske izgube in povečanje smrtnosti zarodkov oziroma plodov. Poleg tega so pri živalih, ki so jim v obdobju organogeneze dajali zaviralce sinteze prostaglandinov, poročali o povečani pogostnosti pojavljanja različnih malformacij, vključno s kardiovaskularnimi. Vendarle pa v raziskavah deksketoprofena pri živalih niso ugotovili škodljivih vplivov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba deksketoprofena povzroči oligohidramnij zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem tromesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja.

V tretjem tromesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo plod:

- kardiopulmonalni toksičnosti (s prezgodnja **konstrikcija**/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija);
- **motnjam** delovanja ledvic, okvaram ledvic, ki lahko napredujejo v ledvično odpoved z oligohidramnijem (**glejte zgoraj**);

....

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <X>

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Deksketoprofen lahko pri nerojenem otroku povzroči težave z ledvicami in srcem. Lahko vpliva na vašo in otrokovo nagnjenost h krvavitvam in povzroči, da bo porod potekal pozneje ali dlje, kot je pričakovano. Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko deksketoprofen pri nerojenem otroku povzroči težave z ledvicami, kar lahko privede do nizke ravni amnijske tekočine, ki obdaja otroka (oligohidramnij), ali do zožanja krvne žile (arterioznega duktusa) v otrokovem srcu.

Tramadol se izloča v človeško mleko.

Uporaba zdravila <X> je kontraindicirana v času nosečnosti in dojenja.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2022
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	31. oktober 2022
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	29. december 2022