

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för dexketoprofen / tramadol, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med avseende på den riskdata som finns tillgänglig för NSAID-preparat efter graviditetsvecka 20 och risken för "nedsatt njurfunktion, oligohydramnios och njurfunktionsnedsättning hos det nyfödda barnet" samt "förträngning i ductus arteriosus" från litteraturen samt spontana rapporter var PRACs slutsats (dexketoprofen PSUSA/00000997/202110) och CMDh (EMA/CMDh/642745/2022, Ibuprofen och användning under graviditet – typ II-variation DE/H/0392/II/032/G) att produktinformationen för produkter som innehåller dexketoprofen ska ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna om dexketoprofen / tramadol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller dexketoprofen / tramadol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller dexketoprofen / tramadol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörda medlemsstater och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

- **Produktresumé**

Avsnitt 4.6

Graviditet

...

Dexketoprofen

En hämning av prostaglandinsyntesen kan inverka negativt på graviditeten och/eller embryo-/fosterutveckling. Data från epidemiologiska studier ger anledning till oro för en ökad risk för abortmissfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschisefter användning av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har administrering av en prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo-/fosterdöd. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Trots detta har djurstudier med dexketoprofen inte påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av dexketoprofen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (~~för~~**för** tidig **konstriktion**/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension);
- **nedsatt njurfunktion**-njurfunktionsnedsättning, vilket kan leda till njursvikt och ~~oligohydroamios;~~ **(se ovan)**.

....

Bipacksedel

- 2. Vad du behöver veta innan du tar <X>

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Dexketoprofen kan orsaka njur- och hjärtproblem hos ditt ofödda barn. Det kan påverka din och barnets benägenhet att blöda och göra att förlossningen sker senare eller tar längre tid än förväntat. Från och med 20:e graviditetsveckan kan dexketoprofen orsaka njurproblem hos ditt ofödda barn, vilket kan leda till låga nivåer fostervatten (oligohydramnios) eller slutning av ett blodkärl (ductus arteriosus) i barnets hjärta.

Tramadol utsöndras i bröstmjolk.

Användning av <X> är kontraindicerat under graviditet och amning.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	2022-10-31
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2022-12-29