

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSURs) dexketoprofenu/tramadolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě dostupných údajů o užívání NSAID (nesteroidní antiflogistika) po 20. týdnu těhotenství a riziku „renální dysfunkce, oligohydramnia a neonatálního poškození ledvin“ a „zúžení ductus arteriosus“ uvedených v literatuře a ve spontánních hlášeních, je výbor PRAC (dexketoprofen PSUSA/00000997/202110) a CMDh (EMA/CMDh/642745/2022, Ibuprofen a jeho užívání během těhotenství – změna II. typu DE/H/0392/II/032/G) toho názoru, že informace o přípravcích obsahujících dexketoprofen je třeba odpovídajícím způsobem upravit.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se dexketoprofenu/tramadolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dexketoprofen/tramadol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem dexketoprofenu/tramadolu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto stanovisko CMDh.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

- **Souhrn údajů o přípravku**

Bod 4.6

Těhotenství

...

Dexketoprofen

Inhibice syntézy prostaglandinu může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo embryofetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko spontánního potratu, srdečních malformací a gastroschízy po podání inhibitorů syntézy prostaglandinu v časném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulární malformace bylo zvýšeno z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a délkou terapie. U zvířat se ukázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinu vede ke zvýšené preimplantační a postimplantační ztrátě a embryofetální letalitě. Zvýšený výskyt různých malformací, včetně kardiovaskulárních, byl navíc hlášen u zvířat, kterým byl podán inhibitor syntézy prostaglandinu během období organogeneze. Studie s dexketoprofenem na zvířatech však neprokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Od 20. týdne těhotenství může užívání dexketoprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku fetální renální dysfunkce. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byla po léčbě v druhém trimestru hlášena také konstrikce ductus arteriosus, po ukončení léčby tento stav většinou odezněl.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (s-předčasná **konstrikce**/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální **dysfunkci**-poškození ledvin, která se může rozvinout do renálního selhání s oligohydramnionem; **(viz výše)**;

....

Příbalová informace

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete <X> užívat

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Dexketoprofen může Vašemu nenarozenému dítěti způsobit problémy s ledvinami a se srdcem. Může ovlivnit sklon ke krvácení jak u Vás, tak u Vašeho dítěte, a způsobit, že porod proběhne později nebo bude delší, než se očekávalo. Od 20. týdne těhotenství může dexketoprofen způsobit Vašemu nenarozenému dítěti problémy s ledvinami, což může vést ke snížení hladiny plodové vody, která dítě obklopuje (oligohydramnion), nebo ke zúžení cévy (ductus arteriosus) v srdci dítěte.

Tramadol je vylučován do mateřského mléka.

Přípravek <X> se nesmí užívat v těhotenství ani během kojení.

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	31. října 2022
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	29. prosince 2022