

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for dexketoprofen / tramadol er de videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af tilgængelige case-rapporter efter markedsføring for monokomponenten (tramadol) og data fra litteraturen vedrørende risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug, og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i produktinformationen for andre opioidholdige produkter vurderede LMS, at en opdatering af pkt. 4.2, 4.4 og 4.8 i produktresuméet er berettiget for at udbygge oplysningerne om risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug ved at tilføje negative konsekvenser af opioidmisbrug, **OD**, og identificerede risikofaktorer i overensstemmelse med den ordlyd, der allerede er implementeret for andre opioider (*hydromorphon PSUSA/00001686/202411*, *tapentadol PSUSA/00002849/202411*, *codein/ibuprofen PSUSA/00000850/202312*, *diamorfin PSUSA/00001028/202411*, *buprenorfin EMEA/H/C/PSUSA/00000459/202309*). En opdatering af punkt 5 i indlægssedlen er berettiget for at opdatere/tydeliggøre opbevaringsforhold i overensstemmelse med tidligere Tramadol PSUSA (procedure nr.: PSUSA/00003002/202306).

I lyset af tilgængelige data fra litteraturen vedrørende interaktionen mellem opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i produktinformationen for andre opioidholdige produkter vurderede LMS, at en opdatering af pkt. 4.5 i produktresuméet er berettiget for at afspejle **interaktioner med gabapentinoider**.

I lyset af tilgængelige data for monokomponenten (dexketoprofen) om **Kounis syndrom** og om **erythema fixum** fra litteraturen og spontane rapporter konkluderede PRAC at ændre produktinformationen for produkter, der indeholder dexketoprofen (procedure nr. PSUSA/00000997/202410).

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for dexketoprofen / tramadol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende dexketoprofen / tramadol forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.2

Administration

...

Behandlingsmål og seponering

Før behandling påbegyndes med [produktnavn], skal en behandlingsstrategi, herunder behandlingsvarighed og behandlingsmål, samt en plan for behandlingens afslutning, aftales sammen med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og justere doserne, hvis det er nødvendigt. Når en patient ikke længere har brug for behandling med [produktnavn], kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosis gradvist for at forhindre abstinenssymptomer. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.4

En advarsel bør ændres som følger (eksisterende ordlyd vedrørende det pågældende emne bør om nødvendigt erstattes af følgende afsnit):

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed samt opioidmisbrug (opioid use disorder, OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider såsom [produktnavn]. En højere dosis eller længere varighed af opioid-behandling kan øge risikoen for udvikling af OUD. Misbrug eller forsætlig forkert brug af [produktnavn] kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for udvikling af OUD er højere hos patienter med personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før behandling med [produktnavn] påbegyndes og under behandlingen skal behandlingsmål og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten også informeres om risiciene og tegnene på OUD. Hvis disse tegn forekommer, skal patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienterne vil have behov for overvågning for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. anmodninger om genopfyldninger på et for tidligt tidspunkt). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykofarmaka (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådføring med en misbrugsspecialist overvejes.

En advarsel skal tilføjes som følger:
Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter

[...]

Tilfælde af Kounis syndrom er rapporteret hos patienter i behandling med dexketoprofen. Kounis syndrom er defineret som kardiovaskulære symptomer sekundære til en allergisk eller hypersensitiv reaktion relateret til sammentrækning af koronararterierne og kan potentielt medføre myokardieinfarkt.

- Pkt. 4.5

Samtidig brug af opioider og beroligende lægemidler som **gabapentinoider (gabapentin og pregabalin)**, **benzodiazepiner** eller lignende stoffer ~~øger risikoen~~ **kan resultere i** sedering, respirationsdepression, **hypotension, udtalt sedation**, koma og **eller** død på grund af additiv CNS-depressiv effekt. Dosis og varighed af den samtidige brug bør begrænses (se pkt, 4.4).

- Pkt. 4.8

*Følgende information bør tilføjes under ADR-tabellen under undersektion c. **Beskrivelse af udvalgte bivirkninger***

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af [produkt navn] kan føre til lægemiddelafhængighed selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed kan variere afhængig af en patients individuelle risikofaktorer, dosis og varighed af opioid-behandlingen (se pkt. 4.4).

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Hjerne med hyppigheden ikke kendt:

Kounis syndrom

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden ikke kendt:

Erythema fixum

Indlægsseddel

- Punkt 2

Den eksisterende ordlyd vedrørende det pågældende emne skal om nødvendigt erstattes af følgende tekst fremhævet med fed og understregning.

Advarsler og forsigtighedsregler

Der bør tilføjes en sort boks lige under underoverskriften 'Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed og misbrug', som følger:

Tolerance samt fysisk og psykisk afhængighed og misbrug

Dette lægemiddel indeholder tramadol, der er et opioidt lægemiddel. Det kan medføre afhængighed og/eller misbrug.

Dette lægemiddel indeholder tramadol, hvilket er et opioidt lægemiddel. Gentagen brug af opioider kan føre til, at lægemidlet bliver mindre effektivt (du bliver vant til det, kendt som tolerance). Gentagen brug af [produktnavn] kan også føre til fysisk og psykisk afhængighed samt misbrug, hvilket kan medføre indtagelse af en livstruende overdosis. Risikoen for disse bivirkninger kan øges med en højere dosis og længerevarende brug.

Fysisk eller psykisk afhængighed kan forårsage, at du føler, at du ikke længere har kontrol over, hvor meget lægemiddel du skal tage, eller hvor ofte du skal tage det.

Risikoen for at blive fysisk eller psykisk afhængig varierer fra person til person. Du kan have større risiko for at blive fysisk eller psykisk afhængig af [produktnavn], hvis:

• Du eller nogen i din familie på noget tidspunkt har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("psykisk afhængighed").

• Du er ryger.

• Du på noget tidspunkt har haft problemer med dit humør (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse), eller hvis du er blevet behandlet for andre psykiske sygdomme hos en psykiater.

Hvis du bemærker nogen af følgende tegn, mens du tager [produktnavn], kan det være et tegn på, at du er blevet fysisk eller psykisk afhængig:

• Du har brug for at tage lægemidlet længere end tilrådet af din læge

• Du skal tage mere end den anbefalede dosis

• Du kan føle, at du bliver nødt til at fortsætte med at indtage lægemidlet, også selvom det ikke hjælper med at lindre smerterne.

• Du bruger lægemidlet af andre årsager end den ordinerede, f.eks. "for at være rolig" eller "hjælpe dig med at sove"

• Du har gjort gentagne forsøg på at stoppe eller kontrollere brugen af lægemidlet uden at lykkes

• Når du stopper med at tage lægemidlet, har du det dårligt, og du får det bedre, når du tager lægemidlet igen ("abstinenser")

Hvis du bemærker nogen af disse tegn, skal du tale med din læge for at drøfte det bedste behandlingsforløb for dig, herunder hvornår det er passende at stoppe og hvordan du stopper sikkert (se punkt 3. Hvis du holder op med at tage [produktnavn]).

Kounis syndrom

Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]).

Tegn på en allergisk reaktion på dette lægemiddel, herunder vejrtrækningsbesvær, hævelse af ansigt og halsregion (angioødem) og smerter i brystet er rapporteret med dexketoprofen. Stop

straks med at bruge [produkt navn], og kontakt straks din læge eller skadestuen, hvis du bemærker nogen af disse tegn.

Tilføjes til en eksisterende punktopstilling under afsnittet "Brug af andre lægemidler sammen med" (f.eks. med underoverskriften "Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler" (eller lignende) eller "Risikoen for bivirkninger stiger, hvis du tager" (eller lignende).)

- Gabapentin eller pregabalin til behandling af epilepsi eller smerter pga. problemer med nerverne (neuropatiske smerter)

- Punkt 3

Sådan tages [produkt navn]

< <Tag> <Brug> altid <lægemidlet> nøjagtigt efter lægens <eller apotekspersonalets> anvisning. Er <De> <du> i tvivl, så spørg <lægen> <eller apotekspersonalet>

Inden du påbegynder behandlingen og regelmæssigt under behandlingen vil lægen drøfte med dig, hvad du kan forvente dig af at bruge [produkt navn], hvornår og hvor længe du skal tage det, hvornår du skal kontakte lægen, og hvornår du skal stoppe med at tage det (se også "Hvis du stopper med at tage [produkt navn]").

- Punkt 4

Stop med at tage <produkt navn> og kontakt straks en læge, hvis du oplever nogen af de følgende symptomer:

Ikke kendt: Hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Brystsmerter, som kan være tegn på en potentielt alvorlig allergisk reaktion, som kaldes Kounis syndrom.

Erythema fixum

Ikke kendt: Hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

En allergisk reaktion, kendt som erythema fixum, er karakteriseret ved runde eller ovale pletter med rødme og hævelse af huden, blæredannelse og kløe. Huden på de steder, hvor udslettet forekommer, kan blive mørkere, hvilket kan vare ved også efter helingen. Erythema fixum kan komme igen på det samme sted ved gentagen brug af lægemidlet.

- Punkt 5.

Skal tilføjes lige under sætningen "Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.":

Opbevar lægemidlet et sikkert og aflåst sted, hvor andre personer ikke kan tilgå det. Det kan forårsage alvorlig skade og være dødeligt for personer, hvis det ikke er ordineret til dem.

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i september 2025
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	2. november 2025
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	1. januar 2026