

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt deksketoprofeenia / tramadolia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon myyntiluvan jälkeiset tapausraportit yksikomponenttivalmisteesta (tramadoli) ja julkaistussa kirjallisuudessa saatavilla olevan tiedon lääkeriippuvuudesta ja lääkkeiden väärinkäytön riskistä sekä ottaen huomioon olemassa olevat varoitukset muiden opioideja sisältävien valmisteiden valmistetiedoissa johtava jäsenvaltio katsoo, että valmisteyhteenvedon kohtia 4.2, 4.4 ja 4.8 on päivitettävä lääkeriippuvuuden/lääkkeiden väärinkäytön riskiä koskevien merkintöjen vahvistamiseksi lisäämällä haitallisena seurauksena esiintyvän **opioidien käyttöhäiriön** sekä tunnistetut riskitekijät yhtenevästi muiden opioidien kohdalla käytetyin sanamuodoin (*hydromorfon* PSUSA/00001686/202411, *tapentadoli* PSUSA/00002849/202411, kodeiini/ibuprofeeni PSUSA/00000850/202312, diamorfiini PSUSA/00001028/202411, buprenorfiini EMEA/H/C/PSUSA/00000459/202309). Pakkausselosteen kohtaa 5 on muutettava säilytysolojen päivittämiseksi/selkeyttämiseksi aikaisemman tramadolia koskevan PSUSA-prosessin mukaisesti (prosessi nro: PSUSA/00003002/202306).

Ottaen huomioon julkaistussa kirjallisuudessa saatavilla olevan tiedon opioidien ja gabapentinoidien (gabapentiini ja pregabaliini) yhteisvaikutuksesta ja ottaen huomioon muissa opioidia sisältävien valmisteiden tuotetiedoissa olevat varoitukset johtava jäsenvaltio katsoo, että valmisteyhteenvedon kohtaa 4.5 on muutettava ottaen huomioon **yhteisvaikutus gabapentinoidien kanssa**.

Ottaen lisäksi huomioon julkaistussa kirjallisuudessa ja spontaaneissa haittavaikutusilmoituksissa saatavilla olevan tiedon yksikomponenttivalmisteesta (deksketoprofeeni) ja **Kounisin oireyhtymästä** ja **toistopunoituksesta**. PRAC päätyi muuttamaan deksketoprofeenia sisältävien tuotteiden valmistetietoja (prosessi nro: PSUSA/00000997/202410).

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Deksketoprofeenia / tramadolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että deksketoprofeenia / tramadolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviitattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.2

Annostus ja antotapa

...

Hoidon tavoitteet ja lopettaminen

Ennen [valmisteen nimi]-hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitosuosituksen mukaisesta kivunhoitostrategiasta, mukaan lukien hoidon kesto, hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on oltava säännöllisesti yhteydessä, jotta hoidon jatkamista voidaan arvioida, hoidon lopettamista voidaan harkita ja annoksia voidaan muuttaa tarvittaessa. Kun [valmisteen nimi]-hoito ei enää ole tarpeen, annoksen pienentäminen vähitellen voi olla aiheellista vieroitusoireiden välttämiseksi. Jos kipulääkitys ei tehoa toivotulla tavalla, on otettava huomioon kipuherkkyyden, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

- Kohta 4.4

Varoitus tulee muuttaa seuraavasti (kyseisen varoituksen nykyinen muoto tulee korvata seuraavalla kappaleella tarpeen mukaan):

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten [valmisteen nimi], toistuva käyttö voi johtaa toleranssin, fyysisen ja psyykkisen riippuvuuden kehittymiseen sekä opioidien käyttöhäiriöön (OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. [Valmisteen nimi]-valmisteen väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannokseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla itsellään tai hänen perheenjäsenillään (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveyden häiriöitä (esim. vaikeaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen [valmisteen nimi]-hoidon aloittamista ja hoidon aikana on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoidon tavoitteista ja lopettamisesta (ks. kohta 4.2). Ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaalle on myös kerrottava opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja oireista. Jos näitä oireita ilmenee, potilasta on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava päihdehakuksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. liian aikaiset reseptin uusimispyynnöt). Seurantaan on sisällytettävä myös samanaikaisten opioidien ja psykoaktiivisten lääkkeiden (kuten bentsodiatsepiinit) tarkistaminen. Jos potilaalla ilmenee opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuden hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

Seuraava varoitus on lisättävä:

Kardiovaskulaariset vaikutukset ja vaikutukset aivoverenkiertoon

(...)

Kounisin oireyhtymän tapauksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu deksketoprofeenilla. Kounisin oireyhtymä määritellään sydän- ja verisuonioireiksi, jotka johtuvat allergisesta reaktiosta tai yliherkkyyssreaktiosta, johon liittyy sepelvaltimoiden supistumista ja joka voi mahdollisesti johtaa sydäninfarktiin.

- Kohta 4.5

Opioidien samanaikainen käyttö keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten **gabapentinoiden (gabapentiini ja pregabaliini)**, bentsodiatsepiinien ja vastaavien lääkkeiden, kanssa, lisää riskiä **saattaa johtaa sedaatioon, hengityslamaan, hypotensioon, syvään sedaatioon,** koomaan ja **tai** kuolemaan. Yhteiskäytön annostusta ja kestoja on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

- Kohta 4.8

Seuraava kappale on lisättävä hättäväikutustaulukon alle alakohtaan c. **Valittujen hättäväikutusten kuvaus**

Lääkeriippuvuus

Toistuva [valmisteen nimi]-valmisteen käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen, jopa terapeuttisilla annoksilla. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (katso kohta 4.4).

Seuraava hättäväikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Sydän esiintymistiheydellä **tuntematon:**

Kounisin oireyhtymä

Seuraava hättäväikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan iho ja ihonalaiskudos esiintymistiheydellä tuntematon:

Toistopunoitus

Pakkausseloste

- Kohta 2

Kyseisen varoituksen nykyinen muoto on korvattava seuraavalla tekstillä asianmukaisesti lihavoituna ja alleviivattuna.

Varoitukset ja varotoimet

Seuraava black box -varoitus on lisättävä suoraan "Toleranssi, riippuvuus ja addiktio" -alaotsikon alle:

Toleranssi, riippuvuus ja addiktio

Tämä lääke sisältää tramadoli-nimistä opioidia. Se voi aiheuttaa riippuvuutta ja/tai addiktiota.

Tämä lääke sisältää tramadoli-nimistä opioidia. Opioidia sisältävien kipulääkkeiden toistuva käyttö voi johtaa siihen, että lääkkeen teho heikkenee (ts. elimistö tottuu siihen. Tällaista tottumista sanotaan toleranssiksi). [Valmisteen nimi]-valmisteen toistuva käyttö voi johtaa myös väärinkäyttöön ja riippuvuuteen, josta voi seurata hengenvaarallinen yliannostus. Näiden haittavaikutusten riski voi suurentua isommilla annoksilla ja pidempiaikaisessa käytössä.

Riippuvuus tai addiktio voi aiheuttaa tunteen, että et enää pysty itse kontrolloimaan, kuinka paljon tai usein sinun tarvitsee ottaa lääkettä.

Riippuvuuden kehittymisen riskissä on yksilöllisiä eroja. Sinulla voi olla suurempi riski [valmisteen nimi]-valmisteen aiheuttaman riippuvuuden kehittymiseen, jos:

- sinä tai joku perheenjäsenesi on joskus väärinkäyttänyt tai ollut riippuvainen alkoholista, reseptilääkkeistä tai huumeista ("addiktio")

- tupakoit

- sinulla on ollut mielialaongelmia (masennusta, ahdistusta tai persoonallisuushäiriö) tai olet saanut psykiatrista hoitoa johonkin muuhun psyykkiseen sairauteen.

Jos havaitset jotain seuraavista oireista [valmisteen nimi]-valmisteen käytön yhteydessä, se voi tarkoittaa riippuvuutta:

- tarvitset lääkettä pidempään kuin lääkäri on neuvonut

- tarvitset suuremman annoksen kuin minkä lääkäri on suositellut

- saatat tuntea tarvetta jatkaa lääkkeen käyttöä, vaikka se ei lievittäisi kipuasi

- käytät lääkettä muuhun kuin reseptissä ilmoitettuun tarkoitukseen, esimerkiksi pysyäksesi rauhallisena tai saadaksesi unta

- olet yrittänyt toistuvasti lopettaa lääkkeen käytön tai hallita sitä, mutta se ei ole onnistunut

- kun lopetat lääkkeen käytön, sinulle tulee huono olo, joka helpottuu, kun otat lääkettä uudelleen (vieroitusoireet).

Jos huomaat jotain näistä oireista, kerro asiasta lääkärillesi, jotta voitte keskustella sinulle sopivasta hoitopolusta, kuten siitä, milloin on sopiva hetki lopettaa ja miten se tehdään turvallisesti (katso kohta 3 "Jos lopetat [valmisteen nimi] -valmisteen oton").

Kounisin oireyhtymä

Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [valmisteen nimi] -valmistetta

Deksketoprofeenin käytön yhteydessä on havaittu esiintyvän allergisen reaktion oireita, kuten hengitysvaikeuksia, kasvojen ja kaulan alueen turvotusta (angioedeema) sekä rintakipuja. Lopeta välittömästi [valmisteen nimi]-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos havaitset tällaisia oireita.

Seuraava tulee lisätä olemassa olevaan listaukseen kohdassa "Muut lääkevalmisteet ja [valmisteen nimi]" (esim. seuraavien alaotsikoiden alle "Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet

äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä" (tai vastaava) tai "Haittavaikutusten riski kasvaa, jos otat" (tai vastaava).)

- Gabapentiini tai pregabaliini epilepsian tai hermoperäisen kivun hoitoon (neuroopaattinen kipu)

- Kohta 3

[Valmisteen nimi]-valmisteen ottaminen

<Ota> <Käytä> tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt <tai apteekkihenkilökunta on neuvonut>. Tarkista ohjeet <lääkäriltä> <tai> <apteekista>, jos olet epävarma.>

Ennen kuin aloitat hoidon, ja myös säännöllisesti hoidon aikana, lääkärisi kertoo sinulle, mitä [valmisteen nimi]-valmisteen käytöstä on mahdollisesti odotettavissa, milloin ja kuinka kauan sinun tarvitsee käyttää sitä, milloin sinun on otettava yhteys lääkäriin ja milloin valmisteen käyttäminen on lopetettava (katso kohta "Jos lopetat [valmisteen nimi]-valmisteen oton").

- Kohta 4

Lopeta välittömästi [valmisteen nimi]-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset seuraavia oireita:

Tuntematon: esiintymistiheyttä ei pystytä arvioimaan saatavissa olevien tietojen perusteella

Rintakipu, joka voi olla merkki mahdollisesti vakavasta allergisesta reaktiosta nimeltä Kounisin oireyhtymä.

Toistopunoitus

Tuntematon: esiintymistiheyttä ei pystytä arvioimaan saatavissa olevien tietojen perusteella

Allerginen ihoreaktio, jota kutsutaan toistopunoitukseksi ja johon voi liittyä pyöreitä tai soikeita punoitus- ja turvotusalueita iholla, rakkuloita ja kutinaa. Lisäksi voi esiintyä ihon tummumista ihottumaalueilla, joka saattaa jatkua paranemisen jälkeenkin. Toistopunoitus ilmenee yleensä samoissa paikoissa, kun lääkettä otetaan uudelleen.

- Kohta 5.

Seuraava ohjeistus tulee lisätä "Ei lasten ulottuville eikä näkyville" -lauseen alapuolelle:

Säilytä tämä lääke lukitussa, turvallisessa paikassa, josta muut ihmiset eivät saa sitä haltuunsa. Lääke voi aiheuttaa vakavia haittoja tai olla tappava ihmisille, joille sitä ei ole määrätty.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuussa 2025
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	2.11.2025
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	1.1.2026