

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za deksketoprofen/tramadol, znanstveni su zaključci sljedeći:

S obzirom na dostupne prijave slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet za monokomponentni lijek (tramadol) i podatke iz literature o riziku od ovisnosti o lijeku / zlouporabe lijeka, te s obzirom na postojeća upozorenja u drugim informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže opioide, vodeća država članica smatra da je potrebno ažurirati dijelove 4.2, 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se dodatno naglasilo upozorenje o riziku od ovisnosti o lijeku / zlouporabe lijeka tako da se dodaju negativne posljedice poremećaja uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, **OUD**) i utvrđeni čimbenici rizika, a u skladu s navodima koji su već implementirani za druge opioide (hidromorfon PSUSA/00001686/202411, tapentadol PSUSA/00002849/202411, kodein/ibuprofen PSUSA/00000850/202312, diamorfin PSUSA/00001028/202411, buprenorfin EMEA/H/C/PSUSA/00000459/202309). Potrebno je ažurirati 5. dio upute o lijeku kako bi se ažurirali/pojasnili uvjeti čuvanja u skladu s prethodnim periodičkim izvješćem o sigurnosti lijeka (PSUSA) za tramadol (broj postupka: PSUSA/00003002/202306).

S obzirom na dostupne podatke iz literature o interakcijama između opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina), te s obzirom na postojeća upozorenja u drugim informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže opioide, vodeća država članica smatra da je potrebno ažurirati dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka kako bi se uključile **interakcije s gabapentinoidima**.

Osim toga, s obzirom na dostupne podatke za monokomponentni lijek (deksketoprofen) o **Kounisovom sindromu** i **fiksnoj erupciji uzrokovanoj lijekom** iz literature i spontanijih prijava, PRAC je zaključio da treba izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže deksketoprofen (broj postupka: PSUSA/00000997/202410).

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za deksketoprofen/tramadol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) deksketoprofen/tramadol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.2

Način primjene

...

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom [naziv lijeka], potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kada bolesniku više nije potrebna terapija lijekom [naziv lijeka], može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

- Dio 4.4

Postojeće upozorenje potrebno je izmijeniti kako slijedi (prema potrebi, postojeći tekst dotične teme potrebno je zamijeniti sljedećim odlomkom):

Tolerancija i poremećaj uporabe opioda (zlouporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioda (engl. *opioid use disorder*, OUD), mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioda kao što je [naziv lijeka]. Viša doza i dulje trajanje liječenja opiodom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom [naziv lijeka] i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Bolesnicima je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioda i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

(...)

Slučajevi Kounisovog sindroma zabilježeni su kod bolesnika liječenih deksketoprofenom. Kounisov sindrom definira se kao skup kardiovaskularnih simptoma sekundarno uzrokovanih alergijskom reakcijom ili reakcijom preosjetljivosti koji su povezani sa suženjem koronarnih arterija i potencijalno može dovesti do infarkta miokarda.

- Dio 4.5

Istodobna primjena opioda sa sedativnim lijekovima poput **gabapentinoida (gabapentin i pregabalin)**, benzodiazepina ili srodnih lijekova povećava rizik od **može dovesti** do sedacije, respiratorne depresije, **hipotenzije, duboke sedacije**, koje ~~i~~ **ili** smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doza i trajanje istodobne primjene trebaju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4).

- Dio 4.8

Sljedeće informacije treba dodati ispod tablice nuspojava u odlomku c. **Opis odabranih nuspojava**

Ovisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, dozi i trajanju liječenja opiodom (vidjeti dio 4.4).

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Srčani poremećaji“ s učestalošću „nepoznato“:

Kounisov sindrom

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ s učestalošću „nepoznato“:

Fiksna erupcija uzrokovana lijekom

Uputa o lijeku

- Dio 2

Postojeći tekst dotične teme treba, prema potrebi, zamijeniti sljedećim tekstom koji je podebljan i podcrtan.

Upozorenja i mjere opreza

Upozorenje u obliku crnog okvira treba dodati izravno pod podnaslov „Tolerancija i ovisnost“, kako slijedi:

Tolerancija i ovisnost

Ovaj lijek sadrži tramadol, koji je opiodni lijek. Tramadol može izazvati ovisnost.

Ovaj lijek sadrži tramadol koji je opiodni lijek. Ponavljana primjena opiodnih lijekova može dovesti do toga da lijek bude manje učinkovit (naviknete se na njegove učinke, što je

poznato kao tolerancija). Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] također može dovesti do ovisnosti i zlorabe lijeka, što pak može dovesti do po život opasnog predoziranja. Viša doza i dulje trajanje primjene mogu povećati rizik od tih nuspojava.

Zbog ovisnosti možete osjećati da više ne možete kontrolirati koliko lijeka trebate uzeti ili koliko ga često trebate uzimati.

Rizik od razvoja ovisnosti razlikuje se od osobe do osobe. Možda imate veći rizik da postanete ovisni o lijeku [naziv lijeka] ako ste:

- Vi ili bilo tko u Vašoj obitelji ikada zloupotrebljavali ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima koji se izdaju na recept ili ilegalnim drogama („ovisnost“).

- pušač.

- ikada imali problema s raspoloženjem (depresija, anksioznost ili poremećaj osobnosti) ili ste bili liječeni kod psihijatra zbog drugih psihičkih bolesti.

Ako tijekom uzimanja lijeka [naziv lijeka] primijetite bilo koji od sljedećih znakova, to bi moglo značiti da ste razvili ovisnost:

- imate potrebu uzimati lijek dulje nego što Vam je to preporučio liječnik.

- imate potrebu uzeti više od preporučene doze.

- možda osjećate da trebate nastaviti uzimati lijek, čak i kada Vam ne pomaže u ublažavanju boli.

- primjenjujete lijek iz razloga zbog kojih Vam nije propisan, na primjer, „da ostanete smireni“ ili „da Vam pomogne zaspati“.

- više ste puta neuspješno pokušavali prestati uzimati lijek ili kontrolirati njegovu primjenu.

- kad prestanete uzimati lijek, osjećate se loše, no bolje Vam je nakon što ponovno uzmete lijek („učinci ustezanja“).

Ako primijetite bilo koji od tih znakova, obratite se liječniku kako biste razgovarali o najboljem načinu liječenja za Vas, uključujući i kada je prikladno prestati uzimati lijek i kako ga prestati uzimati na siguran način (pogledajte dio 3. Ako prestanete uzimati [naziv lijeka]).

Kounisov sindrom

Što trebate znati prije nego što uzmete [naziv lijeka]

Kod primjene deksketoprofena prijavljeni su znakovi alergijske reakcije na ovaj lijek, uključujući probleme s disanjem, oticanje područja lica i vrata (angioedem) te bol u prsnom košu. Odmah prestanite uzimati lijek [naziv lijeka] i odmah se obratite svom liječniku ili hitnoj medicinskoj službi ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Dodati postojećem popisu s točkama nabiranja u dijelu „Drugi lijekovi i <naziv lijeka>“ (npr. s podnaslovom „Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove“ (ili slično) ili „Rizik za nuspojave povećava se ako uzimate“ (ili slično).)

- gabapentin ili pregabalin za liječenje epilepsije i/ili boli uzrokovane oštećenjem živaca (neuropatska bol)

- Dio 3

Kako uzimati [naziv lijeka]

<Uvijek <uzmite> <primijenite> ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik <ili ljekarnik>. Provjerite s <liječnikom> <ili> <ljekarnikom> ako niste sigurni.>

Prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja, liječnik će s Vama razgovarati o tome što možete očekivati od primjene lijeka [naziv lijeka], kada i koliko dugo ga trebate uzimati, kada se obratiti svom liječniku i kada trebate prestati uzimati lijek (pogledajte također Ako prestanete uzimati [naziv lijeka]).

- Dio 4

Prestanite primjenjivati <naziv lijeka> i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Bol u prsnom košu, što može biti znak potencijalno ozbiljne alergijske reakcije koja se naziva Kounisovim sindromom.

Fiksna erupcija uzrokovana lijekom

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Alergijska kožna reakcija poznata kao fiksna erupcija uzrokovana lijekom, koja može uključivati okrugle ili ovalne crvene mrlje i oticanje kože, mjehure i svrbež. Može se pojaviti i tamnjenje kože na zahvaćenim područjima, koje može potrajati i nakon zacjeljivanja. Fiksna erupcija uzrokovana lijekom obično se ponovno javlja na istom mjestu(ima) ako se lijek ponovno uzme.

- Dio 5

Dodati odmah ispod rečenice „Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.“:

Čuvajte ovaj lijek na sigurnom i zaštićenom mjestu, gdje mu druge osobe ne mogu pristupiti. Ako ga primijene osobe kojima nije propisan, ovaj im lijek može ozbiljno naškoditi ili čak uzrokovati smrt.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2025.
Dostava prijevoda priloga stajališta nadležnim nacionalnim tijelima:	2. studenog 2025.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	1. siječnja 2026.