

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per dexketoprofene/tramadololo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili ottenuti da segnalazioni spontanee successivamente all'immissione in commercio e dalla letteratura, sul rischio di dipendenza da farmaco/abuso di farmaco per il mono-componente (tramadololo) e, tenendo conto delle avvertenze presenti nelle informazioni sul prodotto relative ad altri medicinali contenenti oppioidi, l'LMS ritiene che sia necessario un aggiornamento delle sezioni 4.2, 4.4 e 4.8 dell'RCP per sottolineare nelle informazioni sul prodotto il rischio di dipendenza da farmaco/abuso di farmaco, attraverso l'aggiunta delle conseguenze negative del disturbo da uso di oppioidi (**OD**) e dei fattori di rischio identificati in conformità con le informazioni già implementate per altri oppioidi (*idromorfone* PSUSA/00001686/202411, *tapentadololo* PSUSA/00002849/202411, *codeina/ibuprofene* PSUSA/00000850/202312, *diamorfina* PSUSA/00001028/202411, *buprenorfina* EMEA/H/C/PSUSA/00000459/202309). Un aggiornamento del paragrafo 5 del foglio illustrativo è necessario per aggiornare/chiarire le condizioni di conservazione in linea con il precedente PSUSA riguardante tramadololo (procedura n°: PSUSA/00003002/202306).

Sulla base dei dati disponibili in letteratura riguardanti l'interazione tra oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin), e tenendo conto delle avvertenze presenti nelle altre informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti oppioidi, l'LMS ritiene che sia necessario un aggiornamento del paragrafo 4.5 del RCP per riportare le **interazioni con i gabapentinoidi**.

Inoltre, sulla base dei dati disponibili sulla **sindrome di Kounis** e sull'**eruzione fissa da farmaci** ottenuti dalla letteratura e da segnalazioni spontanee per il mono-componente (dexketoprofene), il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti dexketoprofene debbano essere, di conseguenza, modificate (procedura n°: PSUSA/00000997/202410).

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su dexketoprofene/tramadololo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti dexketoprofene/tramadololo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

Modo di somministrazione

...

Obiettivi del trattamento e interruzione

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto], deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che includa la durata e gli obiettivi del trattamento stesso, nonché un piano per la fine del trattamento, in conformità con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, deve esserci un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerarne l'interruzione e, se necessario, adeguarne la posologia. Quando un paziente non necessita più della terapia con [nome del prodotto], può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi da astinenza. In assenza di un adeguato controllo del dolore, si deve considerare la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (sottostante) (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere modificata come segue (il testo esistente sull'argomento oggetto della modifica deve essere appropriatamente sostituito dal seguente pertinente paragrafo):

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

A seguito della somministrazione ripetuta di oppioidi come [nome del prodotto], si possono sviluppare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (OUD). La somministrazione di dosi elevate e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di [nome del prodotto] può provocare sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei consumatori di tabacco o in pazienti con una storia personale di altri disturbi della salute mentale (ad es., depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con [nome del prodotto] e nel corso del trattamento, si devono concordare con il paziente gli obiettivi del trattamento e un piano di interruzione del trattamento stesso (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento, il paziente deve anche essere tenuto informato circa i rischi e i sintomi dell'OUD. Se si manifestano tali sintomi, i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico.

I pazienti dovranno essere monitorati al fine di individuare possibili segnali di un comportamento di ricerca di sostanza da abuso (ad es., richieste di nuove somministrazioni troppo ravvicinate), in particolare nei pazienti a rischio aumentato. Ciò include un riesame per individuare un uso concomitante di oppioidi e farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, si deve prendere in considerazione il consulto con uno specialista delle dipendenze.

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

(...)

In pazienti trattati con dexketoprofene, sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis . La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari, secondari ad una reazione allergica o di ipersensibilità associata alla costrizione delle arterie coronarie e che

potenzialmente può provocare l'infarto miocardico.

- Paragrafo 4.5

L'uso concomitante di oppioidi e medicinali sedativi come i **gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)**, benzodiazepine o farmaci correlati ~~aumentano il rischio di~~ **può provocare sedation**, depressione respiratoria, **ipotensione, sedazione profonda**, coma ~~and o~~ **o** morte, a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4)

- Paragrafo 4.8

Le seguenti informazioni devono essere aggiunte sotto la tabella degli effetti indesiderati alla sottosezione c.

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Dipendenza da farmaco (sostanze d'abuso)

L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può portare alla dipendenza da farmaco (sostanze d'abuso), anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza dal farmaco (sostanze d'abuso) può variare in dei fattori di rischio individuali del paziente, della dose e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie cardiache con frequenza non nota:

Sindrome di Kounis

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con frequenza non nota:

Eruzione fissa da farmaci

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Il testo vigente sull'argomento in oggetto deve essere sostituito dal seguente testo evidenziato in grassetto e sottolineato come appropriato.

Avvertenze e precauzioni

Un'avvertenza in riquadro nero deve essere aggiunta direttamente sotto il sottotitolo "Tolleranza, dipendenza e tossicodipendenza", come segue:

Tolleranza, dipendenza e tossicodipendenza

Questo medicinale contiene tramadolo, che è una sostanza oppioide. Può provocare dipendenza e/o tossicodipendenza.

Questo medicinale contiene tramadolo, che è una sostanza oppioide. L'uso ripetuto di oppioidi può rendere il medicinale meno efficace (ci si abitua ad esso, un fenomeno noto come tolleranza al farmaco). L'uso ripetuto di [nome del prodotto] può anche portare a dipendenza, abuso e tossicodipendenza, che possono provocare un sovradosaggio rischioso per la vita. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con una dose più elevata e una prolungata durata d'uso.

La dipendenza o la tossicodipendenza può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale necessaria o della frequenza con cui deve usarlo.

Il rischio di sviluppare dipendenza o tossicodipendenza varia da persona a persona. Può avere un rischio maggiore di diventare dipendente o tossicodipendente da [nome del prodotto] se:

- lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, farmaci da prescrizione o sostanze illegali («tossicodipendenza»)

- è un fumatore.

- ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali.

Se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante l'uso di [nome del prodotto], questo può essere un segnale di dipendenza o tossicodipendenza:

- ha la necessità di usare il medicinale per un periodo più lungo di quello indicato dal medico

- ha la necessità di usare una dose maggiore rispetto a quella raccomandata

- può avvertire la necessità di continuare a usare il medicinale, anche se ciò non aiuta ad alleviare il dolore.

- usa il medicinale per ragioni diverse da quelle della prescrizione, ad esempio, «per restare calmo» o «per favorire il sonno»

- ha tentato ripetutamente di interrompere o di controllare l'uso di questo medicinale, senza successo

- quando interrompe il trattamento con il medicinale si sente male, e si sente meglio quando riprende a usarlo («effetti da astinenza»)

Se nota uno qualsiasi di questi sintomi/segnali, si rivolga al medico per discutere il miglior percorso terapeutico per lei, inclusi i casi in cui è opportuno interrompere il trattamento e come interromperlo in modo sicuro (vedere paragrafo 3, Se interrompe il trattamento con [nome del prodotto]).

Sindrome di Kounis

Cosa deve sapere prima di prendere [nome del prodotto]

Con dexketoprofene sono state segnalate manifestazioni di una reazione allergica a questo medicinale, inclusi problemi respiratori, gonfiore del viso e della regione del collo (angioedema) e dolore al torace. Se nota uno di questi segni, interrompa immediatamente [nome del prodotto] e contatti immediatamente il medico o il servizio di emergenza sanitaria.

Da aggiungere a un elenco puntato disponibile nella sezione "Altri medicinali e < nome del prodotto >" (ad esempio, con il sottotitolo "Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale" (o simili) o "Il rischio di effetti indesiderati aumenta se sta assumendo" (o simili).)

- Gabapentin o pregabalin per il trattamento dell'epilessia o del dolore dovuto a problemi ai nervi (dolore neuropatico)

- Paragrafo 3

Come prendere [nome del prodotto]

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Prima di iniziare il trattamento e, in maniera regolare durante il trattamento, il medico discuterà con lei cosa potrebbe aspettarsi dall'uso di [nome del prodotto], quando e per quanto tempo è necessario usarlo, quando contattare il medico e quando deve interrompere il trattamento, vedere anche "Se si interrompe il trattamento con [nome del prodotto]).

- Paragrafo 4

Interrompa l'uso di <nome del prodotto> e consulti immediatamente un medico se nota uno dei seguenti sintomi:

Non nota: la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili

Dolore al torace, che può essere un segno di una reazione allergica grave chiamata sindrome di Kounis.

Eruzione fissa da farmaci

Non nota: la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili

Reazione cutanea allergica, nota come eruzione fissa da farmaci, che può manifestarsi sotto forma di chiazze rotonde o ovali con arrossamento e gonfiore cutaneo, eruzione cutanea con vescicole e sensazione di prurito. Si può manifestare anche uno scurimento della cute nelle zone interessate che potrebbe persistere anche dopo la guarigione. In caso di nuova esposizione al medicinale, generalmente, l'eruzione fissa da farmaci si ripresenta nella stessa sede (o nelle stesse sedi).

- Paragrafo 5.

Da aggiungere sotto la frase "Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.":

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone.

L'assunzione da parte di altre persone a cui non è stato prescritto può provocare danni gravi ed essere fatale.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Settembre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	2 Novembre 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	1 Gennaio 2026