

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet
(godkännandena) för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för dexketoprofen / tramadol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på tillgängliga fallrapporter efter marknadsintroduktionen för monokomponenten (tramadol) samt data från litteraturen om risken för beroende/läkemedelsmissbruk, och med hänsyn till befintliga varningar i produktinformation för andra opioidinnehållande läkemedel anser LMS det motiverat att uppdatera avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8 i produktresumén för att lyfta fram risken för att utveckla beroende/läkemedelsmissbruk, genom att lägga till negativa konsekvenser av **opioidbrukssyndrom (OUD)** samt identifierade riskfaktorer, detta i enlighet med vad som redan implementerats för andra opioider (*hydromorfon PSUSA/00001686/202411*, *tapentadol PSUSA/00002849/202411*, *kodein/ibuprofen PSUSA/00000850/202312*, *diamorfin PSUSA/00001028/202411*, *buprenorfin EMEA/H/C/PSUSA/00000459/202309*). En uppdatering av avsnitt 5 i bipacksedeln är motiverad för att uppdatera/förtydliga förvaringsvillkoren i enlighet med tidigare Tramadol PSUSA (procedur nr: PSUSA/00003002/202306).

Baserat på tillgängliga data från litteraturen om interaktionen mellan opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin), och med hänsyn till befintliga varningar i produktinformation för andra opioidinnehållande läkemedel anser LMS det motiverat att uppdatera avsnitt 4.5 i produktresumén för att återspegla **interaktionen med gabapentinoider**.

Dessutom, med tanke på tillgängliga data för monokomponenten (dexketoprofen) om **Kounis syndrom** och **fixt läkemedelsutslag** från litteraturen och spontana rapporter, drog PRAC slutsatsen att ändra produktinformationen för produkter som innehåller dexketoprofen (procedur nr: PSUSA/00000997/202410).

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för dexketoprofen / tramadol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller dexketoprofen / tramadol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

Administreringssätt

...

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med [läkemedlets namn] påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med [läkemedlets namn] kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

- Avsnitt 4.4

En varning ska ändras enligt följande (befintlig ordalydelse för det berörda ämnet ska om lämpligt ersättas med följande stycke):

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioidbrukssyndrom (OUD) kan utvecklas vid upprepade administrering av opioider såsom [läkemedlets namn]. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [läkemedlets namn] kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos nuvarande tobaksanvändare samt hos patienter med anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med [läkemedlets namn] påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådas att kontakta läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. alltför tidiga förfrågningar om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.

En varning ska läggas till enligt följande:

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

(...)

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som har behandlats med dexketoprofen. Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symptom sekundärt till en allergisk eller överkänslighetsreaktion och är förknippat med koronar artärkonstriktion som potentiellt kan leda till hjärtinfarkt.

- Avsnitt 4.5

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom **gabapentinoider (gabapentin och pregabalin)**, bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för **kan leda till sederig**, andningsdepression, **hypotoni, djup sederig**, koma och **eller** dödsfall på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosen och varaktigheten av samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4)

- Avsnitt 4.8

*Följande information bör läggas till under biverkningstabellen i underavsnitt c. **Beskrivning av utvalda biverkningar***

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av [läkemedlets namn] kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar ska läggas till under SOC Hjärt- och kärlsjukdomar med ingen känd frekvens:

Kounis syndrom

Följande biverkningar ska läggas till under SOC Hud- och subkutana vävnadsstörningar med ingen känd frekvens:

Fixt läkemedelsutslag

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Befintlig ordalydelse för det berörda ämnet ska om lämpligt ersättas med följande understruken text i fetstil.

Varningar och försiktighet

En svart varningsruta bör läggas till direkt under underrubriken "Tolerans, beroende och missbruk" enligt följande:

Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller tramadol som är ett opioid. Det kan orsaka beroende och/eller missbruk.

Detta läkemedel innehåller tramadol som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av opioider kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du vänjer dig vid det, något som

kallas tolerans). Upprepad användning av [läkemedlets namn] kan också leda till beroende och missbruk, vilket kan leda till livshotande överdosering. Risken för dessa biverkningar kan öka vid högre dos och mer långvarig användning.

Beroende eller missbruk kan innebära att du känner att du inte längre har kontroll över hur mycket läkemedel du behöver ta eller hur ofta du behöver ta det.

Risken för beroende eller missbruk varierar från person till person. Du kan löpa större risk för beroende eller missbruk av [läkemedlets namn] om:

- Du eller någon i din familj någon gång har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger ("missbruk").

- Du är rökare.

- Du någon gång har haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller personlighetsstörning) eller om du har behandlats av en psykiater för andra psykiska sjukdomar.

Om du märker något av följande tecken när du tar [läkemedlets namn] kan det vara ett tecken på att du har blivit beroende:

- Du behöver ta läkemedlet under längre tid än vad läkaren har ordinerat

- Du behöver ta mer än den rekommenderade dosen

- Du kanske känner att du måste fortsätta ta läkemedlet, även om det inte hjälper att lindra smärtan.

- Du använder läkemedlet av andra skäl än de läkaren ordinerat, t.ex. för att "känna dig lugn" eller "få hjälp att sova"

- Du har gjort upprepade, misslyckade försök att sluta eller få kontroll över läkemedelsanvändningen

- När du slutar att ta läkemedlet kan du känna dig sjuk och mår bättre när du tar läkemedlet igen ("utsättningssymtom")

Om du märker några av dessa tecken ska du tala med läkare för att diskutera den bästa behandlingsvägen för dig, samt när det är lämpligt att sluta och hur du ska sluta på ett säkert sätt (se avsnitt 3, Om du slutar att ta [läkemedlets namn]).

Kounis syndrom

Vad du behöver veta innan du tar [läkemedlet]

Tecken på en allergisk reaktion mot detta läkemedel, inklusive andningssvårigheter, svullnad av ansikte och hals (angioödem) och bröstsmärta har rapporterats med dexketoprofen. Sluta omedelbart att ta [läkemedlets namn] och kontakta omedelbart din läkare eller akutmottagningen om du upplever några av dessa tecken.

Ska läggas till i existerande punktlista i avsnitt "Andra läkemedel och < läkemedlet > (t.ex. med underrubrik "Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel" (eller liknande) eller "Risken för biverkningar ökar om du använder" (eller liknande).)

- Gabapentin eller pregabalin för att behandla epilepsi och eller smärta orsakad av nervskada

(neuropatisk smärta)

- Avsnitt 3

Hur man tar [läkemedlets namn]

<<Ta> <Använd> alltid detta läkemedel enligt läkarens <eller apotekspersonalens> anvisningar.
Rådfråga läkare <eller apotekspersonal> om du är osäker.>

Innan du påbörjar behandlingen och regelbundet under behandlingen kommer läkaren att diskutera med dig vad du kan förvänta dig av användningen av [läkemedlets namn], när och hur länge du behöver ta det, när du ska kontakta läkare och när du behöver sluta med behandlingen (se även Om du slutar att ta [läkemedlets namn]).

- Avsnitt 4

Sluta använda <läkemedlets namn> och uppsök omedelbart läkare om du märker något av följande symtom:

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data)

Bröstsmärta, vilket kan vara ett tecken på en potentiellt allvarlig allergisk reaktion som kallas Kounis syndrom.

Fixt läkemedelsutslag

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

En allergisk hudreaktion som kallas fixt läkemedelsutslag och som kan se ut som runda eller ovala fläckar med rodnad och svullnad på huden, blåsor och klåda. Mörkfärgning av huden i de drabbade områdena, som kan finnas kvar efter läkning, kan också förekomma. Fixt läkemedelsutslag återkommer vanligtvis på samma ställe om läkemedlet tas igen.

- Avsnitt 5.

Ska läggas till direkt under meningen "Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn."

Förvara detta läkemedel i ett låst och säkert förvaringsutrymme, där andra personer inte kan komma åt det. Det kan orsaka allvarlig skada och vara dödligt för personer som inte har förskrivits läkemedlet.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2025 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	02/11/2025
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	01/01/2026