

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) dexketoprofenu/tramadolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné kazuistiky z poregistračního období týkající se monokomponentního přípravku obsahujícího tramadol, z údajů z literatury o riziku závislosti/zneužívání léku a s přihlédnutím ke stávajícím upozorněním v informacích o přípravku u jiných přípravků obsahujících opioidy LMS (hodnotící stát) považuje za nezbytnou aktualizaci bodů 4.2, 4.4 a 4.8 SmPC, aby byla posílena informace týkající se rizika závislosti/zneužívání léku tak, že bude v souladu se zněním, které již bylo schváleno pro jiné opioidy, přidána informace o rizikových faktorech a o negativních důsledcích **OD** (*hydromorfon PSUSA/00001686/202411, tapentadol PSUSA/00002849/202411, kodein/ibuprofen PSUSA/00000850/202312, diamorfin PSUSA/00001028/202411, buprenorfin EMEA/H/C/PSUSA/00000459/202309*).

V souladu s předchozím hodnocením pro tramadol PSUSA/00003002/202306 je odůvodněna i aktualizace bodu 5 příbalové informace za účelem upřesnění podmínek uchovávání léčivého přípravku.

Vzhledem k dostupným literárním údajům o interakci mezi opioidy a gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) a s přihlédnutím ke stávajícím upozorněním v informacích o přípravku u jiných přípravků obsahujících opioidy LMS považuje za nezbytnou aktualizaci bodu 4.5 SmPC, aby zohlednila **interakce s gabapentinoidy**.

Navíc s ohledem na dostupné údaje týkající se monokomponentního přípravku (obsahujícího dexketoprofen) týkající se **Kounisova syndromu a fixního lékového exantému** z odborné literatury a spontánních hlášení výbor PRAC dospěl k závěru, že je třeba upravit informace o přípravku u přípravků obsahujících dexketoprofen (číslo postupu: PSUSA/00000997/202410).

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se dexketoprofenu/tramadolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího dexketoprofen/tramadol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný /
léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2

Způsob podání

...

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] má být s pacientem v souladu s pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plánu na ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu [název přípravku] nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgezie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

- Bod 4.4

Stávající upozornění má být změněno takto (stávající znění příslušného upozornění má být podle potřeby nahrazeno tímto odstavcem):

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek [název přípravku], se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Riziko vzniku OUD může zvýšit vyšší dávka a delší doba léčby opioidy. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku [název přípravku] může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje i kontrolu současně užívaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na závislosti.

Je třeba přidat následující varování:

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

(...)

U pacientů léčených dexketoprofenem byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom je definován jako kardiovaskulární symptomy vzniklé sekundárně během alergické nebo hypersenzitivní reakce na podkladě vazospasmu koronárních arterií a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

- Bod 4.5

Současné užívání opioidů se sedativními přípravky, jako jsou **gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin)**, benzodiazepiny nebo příbuzné látky zvyšuje riziko a může vést k sedaci, respirační depresi, **hypotenzi, hluboké sedaci**, kómatu a ~~nebo~~ k úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Dávka a délka současného užívání mají být omezeny (viz bod 4.4).

- Bod 4.8

*Následující informace mají být doplněny pod tabulku nežádoucích účinků v odstavci c. **Popis vybraných nežádoucích reakcí***

Léková závislost

Opakované užívání přípravku [název přípravku], a to i v terapeutických dávkách, může vést k lékové závislosti. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

Následující nežádoucí účinky mají být přidány do třídy orgánových systémů Srdeční poruchy s frekvencí není známo:

Kounisův syndrom

Následující nežádoucí účinky mají být přidány do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně s frekvencí není známo:

Fixní lékový exantém

Příbalová informace

- Bod 2

Stávající znění příslušného tématu má být nahrazeno následujícím textem zvýrazněným tučně a podtrženým.

Varování a opatření

Varován v černém rámečku má být doplněno přímo pod nadpis „Tolerance, závislost a návyk“, a to takto:

Tolerance, závislost a návyk

Tento přípravek obsahuje tramadol, což je opioid. Může způsobit závislost a/nebo návyk.

Tento přípravek obsahuje tramadol, což je opioidní přípravek. Opakované užívání opioidů může vést k tomu, že přípravek bude méně účinný (zvyknete si na něj, což se nazývá tolerance). Opakované užívání přípravku [název přípravku] může také vést k závislosti, zneužívání a návyku a následně k život ohrožujícímu předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvyšovat s vyšší dávkou a delší dobou užívání.

Závislost může vést k tomu, že již nedokážete kontrolovat množství léčivého přípravku, které potřebujete užívat, nebo jak často jej musíte užívat.

Riziko vzniku závislosti nebo návyku se u jednotlivých osob liší. Vyšší riziko vzniku závislosti nebo návyku na přípravek [název přípravku] můžete mít, pokud:

- Jste Vy nebo kdokoli z Vaší rodiny někdy zneužíval nebo byl závislý na alkoholu, přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo nelegálních drogách („závislost“).

- Jste kuřák (kuřačka).

- Jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.

Pokud si během užívání přípravku [název přípravku] všimnete kteréhokoli z následujících příznaků, může to být známka toho, že jste si na přípravek vytvořil návyk:

- Potřebujete užívat léčivý přípravek déle, než Vám doporučil lékař

- Potřebujete užívat vyšší než doporučenou dávku

-Můžete mít pocit, že musíte pokračovat v užívání přípravku, i když Vám již nepomáhá zmírňovat bolest.

- Užíváte přípravek z jiných důvodů, než pro které Vám byl předepsán, například „abyste zůstal(a) v klidu“ nebo „aby Vám pomohl spát“

- Opakovaně a neúspěšně jste se pokoušel(a) přestat tento přípravek užívat nebo mít pod kontrolou jeho užívání

- Když přestanete přípravek užívat, necítíte se dobře, a jakmile jej začnete znovu užívat, cítíte se lépe (abstinenční příznaky, příznaky z vysazení)

Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, porad'te se se svým lékařem, jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, kdy je vhodné přestat přípravek užívat, a jak to učinit bezpečně (viz bod 3, Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek [název přípravku].

Kounisův syndrom

Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete [název přípravku] užívat

Po podání dexketoprofenu byly hlášeny známky alergické reakce na tento přípravek, včetně dýchacích potíží, otoku obličeje a krku (angioedém), bolesti na hrudi. Pokud zaznamenáte některou z těchto známek, okamžitě přestaňte přípravek [název přípravku] užívat a neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo lékařskou pohotovost.

Do stávajícího seznamu odrážek v odstavci „Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]“ (např. s nadpisem „Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat) (nebo podobné) nebo „Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, pokud užíváte“ (nebo podobně)) se doplňuje:

- gabapentin nebo pregabalin k léčbě epilepsie nebo bolesti nervového původu (neuropatická bolest)

- Bod 3

Jak se přípravek [název přípravku] <užívá> <používá>

<Vždy <užívejte> <používejte> tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře <nebo lékárníka>. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu s Vámi lékař probere, co můžete očekávat od užívání přípravku [název přípravku], kdy a jak dlouho jej potřebujete užívat, kdy máte kontaktovat svého lékaře a kdy budete muset léčbu ukončit (viz také Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek [název přípravku]).

- Bod 4

Jestliže zaznamenáte některý z následujících příznaků, přestaňte přípravek užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

Bolest na hrudi, která může být známkou potenciálně závažné alergické reakce zvané Kounisův syndrom.

Fixní lékový exantém

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

Alergická kožní reakce zvaná fixní lékový exantém, která může zahrnovat kruhové nebo oválné skvrny, zarudnutí a otok kůže, puchýře a svědění. V postižených oblastech se může objevit ztmavnutí kůže, které může přetrvávat i po zhojení. Fixní lékový exantém se obvykle objevuje znovu na stejných místech, pokud se přípravek znovu užívá.

- Bod 5

Bude přidáno přímo pod větu „Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.“:

Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kde k němu nemají ostatní osoby přístup. Může způsobit závažné poškození nebo úmrtí osobám, kterým nebyl předepsán.

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2025
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	2. listopadu 2025
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	1. ledna 2026