

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за морфин, морфин/циклизин, научните заключения са, както следва:

- С оглед на наличните данни от литературата и спонтанните съобщения за **остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)**, включващи в някои случаи тясна времева връзка — отзвучаване на нежеланата реакция при преустановяване на приложението на лекарството и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между морфин, морфин/циклизин и AGEP най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи морфин, морфин/циклизин, трябва да бъде съответно изменена.
- С оглед на наличните данни от литературата за **повишения риск от респираторна депресия при съпътстващо лечение с габапентин или прегабалин** и с оглед на правдоподобен механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствената връзка между морфин, морфин/циклизин и повишен риск от респираторна депресия при съпътстващо лечение с габапентин или прегабалин най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи морфин, морфин/циклизин, трябва да бъде съответно изменена.
- С оглед на наличните данни от литературата и спонтанните съобщения за **централна сънна апнея**, включващи в някои случаи тясна времева връзка — отзвучаване на нежеланата реакция при преустановяване на приложението на лекарството и възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на приложението му, и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между морфин, морфин/циклизин и централна сънна апнея най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи морфин, морфин/циклизин, трябва да бъде съответно изменена.
- С оглед на наличните данни от литературата и спонтанните съобщения за **панкреатит/спазъм на сфинктера на Oddi**, включително в някои случаи с тясна времева връзка — отзвучаване на нежеланата реакция при преустановяване на приложението на лекарството и възобновяване на нежеланата реакция при повторно започване на приложението му, и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствената връзка между морфин, морфин/циклизин и панкреатит/спазъм на сфинктера на Oddi най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи морфин, морфин/циклизин, трябва да бъде съответно изменена.
- С оглед на съобщения от литературата и предишните действия, предприети за други продукти от групата на опиоидите, PRAC счита, че на предписващите медицински специалисти и пациентите трябва да се предостави допълнителна информация относно **разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (OUD)**. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи морфин, морфин/циклизин, трябва да бъде съответно изменена.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за морфин, морфин/циклизин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) морфин, морфин/циклизин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи морфин, морфин/циклизин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешения за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

За продукти показани за болка:

- Точка 4.2

Начин на приложение

...

Цели на лечението и преустановяване на употребата

Преди започване на лечение с [име на продукта] заедно с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечение, включваща продължителност и цели на лечението, както и схема за преустановяване на лечението, в съответствие с ръководствата за лечение на болка. По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване на лечението и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато пациентът вече не се нуждае от лечение с [име на продукта], може да бъде препоръчано дозата да се понижава постепенно, за да се предотвратят симптомите на отнемане. При липса на адекватен контрол на болката трябва да се вземат предвид вероятността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

Продължителност на лечението

[Име на продукта] не трябва да се използва по-дълго от необходимото.

За продукти с показание за заместване:

- Точка 4.2

Начин на приложение

...

Цел на лечението и преустановяване на употребата

Преди започване на лечение с [име на продукта] заедно с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечение, включваща продължителност и цели на лечението. По време на лечението трябва да има чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване на лечението и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато пациентът вече не се нуждае от лечение с [име на продукта], може да бъде препоръчано дозата да се понижава постепенно, за да се предотвратят симптомите на отнемане. (вж. точка 4.4).

Продължителност на лечението

[Име на продукта] не трябва да се използва по-дълго от необходимото.

За всички продукти:

- Точка 4.4

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и хипоксемия, по време на сън. Употребата на опиоиди увеличава риска от ЦСА по дозозависим начин. При пациентите, при които се наблюдава ЦСА, следва да се обмисли намаляване на общата доза опиоиди.

[...]

Тежки кожни нежелани реакции (ТКНР)

Във връзка с лечението с морфин се съобщава за остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), която може да бъде животозастрашаваща или с летален изход. Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на първите 10 дни от лечението. Пациентите следва да бъдат информирани за признаците и симптомите на AGEP и да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат такива симптоми.

Ако се появят признаци и симптоми, показващи тези кожни реакции, морфинът трябва да бъде преустановен и да се обмисли алтернативно лечение.

[...]

Хепатобилиарни нарушения

Морфинът може да доведе до нарушена функция и спазъм на сфинктера на Oddi, което повишава интрабилиарното налягане и увеличава риска от поява на симптоми от страна на жлъчните пътища и панкреатит.

[...]

Разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (злоупотреба и зависимост)

При многократно приложение на опиоиди, като например [име на продукта], може да се развият толеранс и физическа и/или психическа зависимост.

Многократната употреба на [име на продукта] може да доведе до разстройство, дължащо се на употребата на опиоиди (Opioid Use Disorder, OUD). По-високата доза и по-дългата продължителност на лечението с опиоид може да увеличат риска от развитие на OUD. Злоупотребата със или умишлената неправилна употреба на [име на продукта] може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (на родители или братя/сестри) за разстройство, дължащо се на употребата на вещества (включително злоупотреба с алкохол), при лица, понастоящем използващи тютюневи продукти или при пациенти с

лична анамнеза за други психични разстройства (напр. тежка депресия, тревожност и личностни разстройства).

Преди започване на лечение с [име на продукта] и по време на лечението с пациента трябва да се обсъдят целите на лечението и схема за преустановяване на лечението (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва да бъде информиран и за рисковете и признаците на OUD. Ако се появят такива признаци, пациентите следва да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар.

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на поведение, свързано със засилено търсене на лекарството (напр. търсене на лекаря за по-ранно изписване на лекарството). Това включва установяване на съпътстваща употреба на опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). При пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.

Точка 4.5

За КХП, в които все още липсва посочената по-долу информация, трябва да се включи следното предупреждение:

Морфин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които едновременно получават други потискащи централната нервна система вещества, включително седативи или хипнотици, общи анестетици, фенотиазини, други успокоителни, миорелаксанти, антихипертензивни лекарства, **габапентин или прегабалин**, и алкохол. Това може да доведе до взаимодействия, водещи до респираторна депресия, хипотония, дълбока седация или кома, ако тези лекарства се приемат в комбинация с терапевтични дози морфин.

Точка 4.8

Таблица на НЛР:

Следната нежелана лекарствена реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ в категория с „неизвестна честота“:

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Респираторни нарушения“ в категория с „неизвестна честота“:

Синдром на централна сънна апнея

Следните нежелани лекарствени реакции трябва да се добавят в СОК „Стомашно-чревни нарушения“ в категория с „неизвестна честота“:

Панкреатит

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Хепатобилиарни нарушения“ в категория с „неизвестна честота“:

Спазъм на сфинктера на Oddi

Притежателите на разрешения за употреба, които вече са включили цитираните нежелани реакции в продуктовата информация в точка 4.8, трябва да запазят категорията по честота.

Следната информация трябва да се добави в подточка в) Описание на избраните нежелани лекарствени реакции:

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на [име на продукта] може да доведе до лекарствена зависимост дори и при терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на опиоидната терапия (вж. точка 4.4).

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете [име на продукта]

Толеранс, зависимост и пристрастяване

Това лекарство съдържа морфин, който е опиоидно лекарство. Многократната употреба на опиоиди може да доведе до намаляване на ефективността на лекарството (да привикнете към него, известно като толеранс). Многократната употреба на [име на продукта] може да доведе също до зависимост, злоупотреба и пристрастяване, което може да доведе до животозастрашаващо предозиране. Рискът от тези нежелани реакции може да се увеличи при по-висока доза и при по-голяма продължителност на употреба.

Зависимостта или пристрастяването може да Ви накарат да почувствате, че вече не можете да контролирате количеството лекарство, което трябва да приемате, или колко често трябва да го приемате.

Рискът от развитие на зависимост или пристрастяване варира при различните хора. Рискът от развитие на зависимост или пристрастяване към [име на продукта] може да е по-висок при Вас, ако:

- при Вас или при някой от Вашето семейство е имало случай на злоупотреба или развитие на зависимост от алкохол, лекарства, отпускани по лекарско предписание, или незаконни вещества („пристрастяване“).

- сте пушач.

- сте имали проблеми с настроението (депресия, тревожност или личностно разстройство) или сте лекувани от психиатър за други психични заболявания.

Ако забележите някой от следните признаци, докато приемате [име на продукта], това може да бъде признак, че сте развили зависимост или сте пристрастени:

- имате нужда да приемате лекарството по-дълго, отколкото Ви е посъветвал Вашия лекар

- имате нужда да приемате по-голямо количество от препоръчителната доза
- Използвате лекарството по причини, различни от тези, за които Ви е предписано, например „да се успокоите“ или „да Ви помогне да спите“
- Правили сте няколко неуспешни опита да спрете или да контролирате на употребата на лекарството
- Когато спирате приема на лекарството, не се чувствате добре и се чувствате по-добре, когато започнете отново да приемате лекарството („ефекти на отнемане“)

Ако забележите някой от тези признаци, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите най-добрия за Вас начин на лечение, включително кога е подходящо да спрете и как да го направите по безопасен начин (вж. точка 3, „Ако спрете приема на [име на продукта]“).

Предупреждения и предпазни мерки — Обърнете специално внимание при употреба на [име на продукта]:

Във връзка с лечението с [име на продукта] е съобщено за случаи на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP). Обикновено симптомите възникват през първите 10 дни на лечението. Информирайте Вашия лекар, ако някога сте имали тежък кожен обрив или белене на кожата, мехури и/или възпаление на устата след приложение на [име на продукта] или други опиоиди. Спрете употребата на [име на продукта] и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми: образуване на мехури, широко разпространена лющеща се кожа или гнойни пъпки заедно с повишена температура.

[...]

Дихателни нарушения по време на сън

[Име на продукта] може да причини дихателни нарушения по време на сън, като сънна апнея (прекъсване на дишането по време на сън) и хипоксемия по време на сън (ниски нива на кислород в кръвта). Симптомите могат да включват прекъсвания на дишането по време на сън, нощно събуждане поради задъх, затруднено поддържане на съня или прекомерна сънливост през деня. Ако Вие или някой друг забележите тези симптоми, свържете се с Вашия лекар. Вашият лекар може да обмисли намаляване на дозата.

[...]

Свържете се с Вашия лекар, ако почувствате силна болка в горната част на корема, която е възможно да преминава към гърба, гадене, повръщане или повишена температура, тъй като това може да са симптоми, свързани с възпаление на панкреаса (панкреатит) и на жлъчните пътища.

Други лекарства и [име на продукта]

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемате други лекарства.

Голям брой лекарства могат да взаимодействат с инжекционен морфин сулфат, което може значително да промени действието им. Тези лекарства включват:

- **Габапентин или прегабалин за лечение на епилепсия и болка, причинена от увреждане на нервите (невропатична болка)**

3. Как да приемате [име на продукта]

<Винаги <приемайте> <използвайте> това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар <или фармацевт>. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия <лекар> <или> <фармацевт>.

(Следното изречение се прилага за продукти, съдържащи морфин, показан за лечение на болка)

Преди започванеF на лечението и редовно по време на лечението Вашият лекар ще обсъжда с Вас какво може да очаквате от употребата на [име на продукта], кога и колко дълго трябва да го приемате, кога да се свържете с Вашия лекар и кога трябва да го спрете (вижте също „Ако сте спрели приема на [име на продукта]“).

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете да използвате [име на продукта] и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

Тежка кожна реакция с образуване на мехури, белене на кожата в широк участък, гнойни пъпки заедно с повишена температура. Това може да бъде заболяване, наречено остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP).

Други възможни нежелани реакции:

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- **Сънна апнея (прекъсване на дишането по време на сън)**

Симптоми, свързани с възпаление на панкреаса (панкреатит) и на жлъчните пътища, напр. силна болка в горната част на корема, която може да се разпространи към гърба, гадене, повръщане или повишена температура.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юни 2023 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	6 август 2023 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	5 октомври 2023 г.