

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących morfiny i morfiny z cyklizyną, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie danych z okresu po dopuszczeniu produktu do obrotu i opublikowanego piśmiennictwa, komitet PRAC podjął decyzję o konieczności zaktualizowania druków informacyjnych produktu leczniczego poprzez uzupełnienie ostrzeżeń dotyczących ostrego zespołu piersiowego u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, niewydolności nadnerczy, hipogonadyzmu występującego podczas długotrwałego stosowania, interakcji z benzodiazepinami mogących zakończyć się zgonem, interakcji z ryfampicyną (prowadzących do zmniejszenia działania przeciwbólowego) i hiperalgezji, zwłaszcza po zastosowaniu w dużych dawkach.

Ponadto dostępne dane potwierdzają zasadność uwzględnienia w drukach informacyjnych produktu leczniczego informacji o występowaniu reakcji anafilaktycznych, uczucia niepokoju i nastroju dysforycznego (jako objawów odstawienia leku), nadmiernej potliwości, suchości jamy ustnej, uzależnienia, zespołu odstawiennego, a także allodypii i hiperalgezji jako zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie danych nieklinicznych, wskazujących na zmniejszenie płodności i ryzyko uszkodzenia chromosomów, za uzasadnione uznaje się również zaktualizowanie odpowiednich punktów druków informacyjnych.

Ponieważ u noworodków matek leczonych opioidami zaobserwowano noworodkowy zespół abstynencyjny, w odpowiednich punktach druków informacyjnych podano stosowne informacje.

Ponadto, w świetle dostępnych danych dotyczących uzależnienia, nadużywania i odstawienia leku, w drukach informacyjnych wzmocniono odpowiednie zalecenia i ostrzeżenia w celu odzwierciedlenia odpowiednich czynników ryzyka i objawów. W odpowiednich punktach dotyczących przedawkowania uzupełniono również informacje o możliwości wystąpienia zachyłstowego zapalenia płuc i śmierci.

W produktach dopuszczonych do stosowania w postaci do wstrzykiwań (infuzji) zaobserwowano wytrącanie się osadu 5-fluorouracylu, dlatego informację o tej niezgodności przedstawiono w odpowiednich punktach druków informacyjnych dotyczących tych produktów leczniczych.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących morfiny i morfiny z cyklizyną grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną morfinę lub morfinę z cyklizyną pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające morfinę lub morfinę z cyklizyną są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~).

Wszystkie podmioty odpowiedzialne

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.2:

Przerwanie leczenia

Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego. Dlatego przed planowanym odstawieniem leku, jego dawkę należy zmniejszać stopniowo.

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Ostry zespół klatki piersiowej (ACS, ang. acute chest syndrome) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

Ze względu na możliwe powiązanie między ostrym zespołem klatki piersiowej a podawaniem morfiny pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową otrzymującym morfinę w czasie kryzysu naczyniowo-okluzyjnego, należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ostrego zespołu klatki piersiowej.

Jeśli ChPL nie zawiera jeszcze stosownych informacji, należy w punkcie 4.4 umieścić następujący tekst:

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą spowodować nieodwracalną niewydolność nadnerczy i konieczność obserwowania pacjenta oraz zastosowania terapii zastępczej glikokortykosteroidami. Objawy niewydolności nadnerczy mogą obejmować np. nudności, wymioty, utratę apetytu, zmęczenie, osłabienie, zawroty głowy lub niskie ciśnienie krwi.

Jeśli ChPL nie zawiera jeszcze stosownych informacji, należy w punkcie 4.4 umieścić następujący tekst:

Zmniejszone wydzielanie hormonów płciowych i zwiększone wydzielanie prolaktyny

Długotrwałe stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może wiązać się ze zmniejszeniem wydzielania hormonów płciowych i zwiększeniem wydzielania prolaktyny. Objawy obejmują zmniejszenie popędu seksualnego, impotencję lub brak miesiączki.

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

W trakcie leczenia, zwłaszcza podczas stosowania w dużych dawkach, może wystąpić hiperalgezia, która nie reaguje na dalsze zwiększenie dawki morfiny. Może być konieczne zmniejszenie dawki morfiny lub zmiana leku opioidowego.

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych:

Jednoczesne stosowanie leku <nazwa własna> i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, może prowadzić do wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci. Z tego względu leczenie skojarzone z takimi lekami uspokajającymi należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których nie są dostępne alternatywne metody leczenia. Jeśli zostanie podjęta decyzja o stosowaniu leku <nazwa własna> w skojarzeniu z lekami uspokajającymi, należy podać najmniejszą skuteczną dawkę, a czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy związane z depresją oddechową i nadmierne uspokojenie. W tym kontekście zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Jeśli ChPL nie zawiera jeszcze stosownych informacji, należy uzupełnić następujące ostrzeżenie:

Potencjał nadużycia morfiny jest podobny jak w przypadku innych silnych leków opioidowych, dlatego morfinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub leków.

Jeśli ChPL nie zawiera jeszcze stosownych informacji, należy umieścić następujące ostrzeżenie:

Uzależnienie i zespół odstawienny (abstynencyjny)

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Związane z tym ryzyko wzrasta w miarę stosowania leku oraz podczas stosowania w większych dawkach. Objawy można ograniczyć poprzez dostosowanie dawki lub postaci leku oraz stopniowe odstawianie morfiny. Informacje na temat poszczególnych objawów – patrz punkt 4.8.

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Ryfampicyna może zmniejszać stężenie morfiny w osoczu. Należy obserwować działanie przeciwbólowe morfiny oraz odpowiednio dostosować dawkowanie morfiny w trakcie i po zakończeniu leczenia ryfampicyną.

- Punkt 4.5

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Leki uspokajające, np. benzodiazepiny lub leki pochodne:

Jednoczesne stosowanie leków opioidowych i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko wystąpienia nadmiernego uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki lub śmierci na skutek addytywnego działania depresyjnego na OUN. Należy ograniczyć dawkę leku i czas trwania leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

- Punkt 4.6

Płodność

W badaniach na zwierzętach wykazano, że morfina może powodować zmniejszenie płodności (patrz punkt 5.3. Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania).

Ciaża

Należy obserwować, czy u noworodków, których matki przyjmowały w trakcie ciąży opioidowe leki przeciwbólowe, nie występują objawy noworodkowego zespołu odstawiennego (abstynencyjnego). Leczenie może obejmować zastosowanie leków opioidowych oraz leczenie objawowe.

- Punkt 4.8

Jeśli podmiot odpowiedzialny zawarł już w drukach informacyjnych poniższe informacje w punkcie 4.8 ChPL, powinien utrzymać obliczone wartości częstości występowania każdego z poniżej wskazanych działań niepożądanych.

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu odpornościowego” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **reakcje anafilaktoidalne**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **allodynia, hiperalgezia (patrz punkt 4.4)**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu nerwowego” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **nadmierna potliwość**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia żołądka i jelit” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **suchość w ustach**

Następujące objawy należy dodać jako objawy zespołu odstawiennego, np. w punkcie 4.8 (c) Opis wybranych działań niepożądanych, poniżej tabeli zawierającej zestawienie działań niepożądanych: **nastrój dysforyczny, niepokój**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **uzależnienie**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **zespół odstawienny (abstynencyjny)**

W punkcie 4.8 (c) Opis wybranych działań niepożądanych lub w podobnym punkcie poniżej tabeli zawierającej zestawienie działań niepożądanych należy uzupełnić następujący tekst:

uzależnienie od leku i zespół odstawienny (abstynencyjny)

Stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może prowadzić do rozwoju fizycznego i (lub) psychicznego uzależnienia bądź tolerancji. Wystąpienie zespołu abstynencyjnego może zostać przyspieszone, jeśli nagle zaprzestanie się podawania leku opioidowego lub antagonistów receptorów opioidowych, a czasami może do niego dojść między kolejnymi dawkami. Informacje dotyczące postępowania - patrz punkt 4.4.

Fizjologiczne objawy odstawienia obejmują: bóle ciała, drgawki, zespół niespokojnych nóg, biegunka, kolka brzuszna, nudności, objawy grypopodobne, tachykardia i rozszerzenie źrenic. Do objawów psychicznych należą: nastrój dysforyczny, niepokój i drażliwość. U osób uzależnionych od leków często występuje „głód lekowy”.

- Punkt 4.9

W punkcie 4.9 należy uzupełnić następujące objawy przedawkowania:

Objawy

Niewydolność układu oddechowego może prowadzić do śmierci.

Zachyłstowe zapalenie płuc.

- Punkt 5.3

Należy uzupełnić następujące informacje:

U samców szczurów stwierdzono zmniejszenie płodności i uszkodzenia chromosomów w gametach.

Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed <zastosowaniem> <przyjęciem> leku X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

W razie wystąpienia któregokolwiek z poniżej wymienionych objawów w okresie <stosowania> <przyjmowania> leku X, należy skonsultować się z lekarzem <lub> <farmaceutą> <lub pielęgniarką>:

- **Zwiększona wrażliwość na ból, pomimo zwiększenia dawki leku (hiperalgezia). Lekarz zadecyduje, czy konieczna jest zmiana dawkowania lub zastosowanie silnego leku przeciwbólowego (patrz punkt 2).**
- **Oslabienie, zmęczenie, brak apetytu, nudności, wymioty lub niskie ciśnienie krwi. Mogą to być objawy tego, że nadnercza wydzielają za mało kortyzolu i może być konieczne podawanie suplementów hormonów.**
- **Utrata popędu seksualnego, impotencja, zanik miesiączki. Może to być spowodowane zmniejszonym wydzielaniem hormonów płciowych.**
- **Jeśli w przeszłości pacjent był uzależniony od leków lub alkoholu. Należy również powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy, że uzależnia się od leku X w miarę jego stosowania. Na przykład, kiedy zaczyna często myśleć o możliwości zażycia kolejnej dawki, nawet jeśli jej nie potrzebuje do złagodzenia bólu.**
- **Objawy odstawienia lub uzależnienia. Najczęstsze objawy odstawienia wskazano w punkcie 3. W takim przypadku lekarz może zmienić lek lub czas między kolejnymi dawkami.**

Lek X a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jest to szczególnie ważne w przypadku stosowania poniżej wskazanych leków:

- **Ryfampicyna, stosowana w leczeniu np. gruźlicy**
- **Jednoczesne stosowanie leku X i leków uspokajających, np. benzodiazepin lub leków pochodnych, zwiększa ryzyko senności, trudności w oddychaniu (depresji oddechowej) lub śpiączki, mogących zagrażać życiu. Dlatego leczenie skojarzone należy brać pod uwagę jedynie wtedy, gdy nie są dostępne inne metody leczenia. Jeśli jednak lek X stosuje się razem z lekami uspokajającymi, lekarz powinien ograniczyć dawkę leku i okres jednoczesnego stosowania. Pacjent powinien powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach uspokajających oraz ściśle przestrzegać dawki przepisanej przez lekarza. Pomocne może okazać się powiadomienie krewnego lub bliskiego przyjaciela pacjenta o możliwości wystąpienia powyżej wymienionych objawów. Jeśli wystąpią opisane wyżej objawy, należy skonsultować się z lekarzem.**

Ciąża <i> <, > karmienie piersią <i wpływ na płodność>

Jeśli lek X przyjmowano w okresie ciąży przez dłuższy czas, zachodzi ryzyko wystąpienia u noworodka objawów zespołu odstawieniowego (abstynencyjnego), co powinno być leczone przez lekarza.

- 3. Jak <stosować> lek X

Należy odpowiednio uzupełnić następujące informacje:

<Zastosowanie> większej <niz zalecana> dawki leku X

Jeśli przyjęto większą niż zalecana dawkę leku X, może wystąpić **zapalenie płuc wywołane zachłyśnięciem wymiocinami lub ciałami obcymi. Objawy mogą obejmować duszności, kaszel i gorączkę.**

Ponadto objawy przedawkowania mogą obejmować **trudności w oddychaniu prowadzące do utraty przytomności, a nawet śmierci.**

Przerwanie stosowania leku X

Nie należy przerywać stosowania leku X, chyba że lekarz zaleci inaczej. W celu przerwania stosowania leku X należy zwrócić się do lekarza, który zadecyduje, w jaki sposób powoli zmniejszać dawkę, aby uniknąć objawów abstynencyjnych. Objawy abstynencyjne mogą obejmować bóle ciała, drgawki, biegunkę, ból żołądka, nudności, objawy grypopodobne, szybkie bicie serca i rozszerzone źrenice. Objawy psychiczne obejmują intensywne uczucie niezadowolenia, niepokój i drażliwość.

- 4. Możliwe działania niepożądane

Zgodnie ze wzorcem QRD na początku punktu należy uzupełnić poniżej wskazane informacje, które zostały uznane za istotne.

W ulotkach dla pacjentów, które nie zawierają jeszcze stosownych informacji, należy uzupełnić następujący tekst:

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Istotne objawy lub działania niepożądane, które mogą wystąpić, oraz zalecenia dotyczące postępowania w razie ich zaobserwowania:

- **Cieężkie reakcje alergiczne powodujące trudności w oddychaniu lub zawroty głowy.**

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którekolwiek z istotnych działań niepożądanych.

Następujące działania niepożądane należy dodać z częstością występowania „częstość nieznaną”. Jeśli podmiot odpowiedzialny zawarł już w ulotce dla pacjenta tekst o podobnym brzmieniu, powinien utrzymać obliczone częstości występowania.

- **Zwiększona wrażliwość na ból**
- **Potliwość**
- **Suchość w ustach**
- **Objawy abstynencyjne lub uzależnienie (informacje na temat objawów - patrz punkt 3: W razie przerwania przyjmowania leku X).**

Produkty zawierające morfinę, dopuszczone do podawania we wstrzyknięciach (w infuzji)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 6.2

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Wykazano niezgodność fizykochemiczną (powstawanie osadów) między roztworami siarczanu morfiny i 5-fluoruracylu.

Ulotka dla pacjenta

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Wykazano niezgodność fizykochemiczną (powstawanie osadów) między roztworami siarczanu morfiny i 5-fluoruracylu.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Spotkanie grupy koordynacyjnej CMDh w czerwcu 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11 sierpnia 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10 października 2018 r.