

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä koskevista määrääkäsistä turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

- Niiden **akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP)** saatavien tietojen perusteella, jotka ovat peräisin kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheinen ajallinen yhteys altistukseen, haittavaikutuksen häviäminen altistuksen päätyttyä (positive de-challenge) sekä todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että syy-seuraussuhde morfiinin, morfiinin/syklitsiinin ja AGEP:n välillä on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoi, että morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.
- Niiden **lisääntyneestä hengityslaman riskistä gabapentiini- tai pregabaliinihoidossa** saatavien tietojen perusteella, jotka ovat peräisin kirjallisuudesta, ja todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella PRAC pitää syy-seuraussuhdetta morfiinin, morfiinin/syklitsiinin ja lisääntyneen hengityslaman riskin välillä gabapentiini- tai pregabaliinihoidossa ainakin kohtalaisen mahdollisena. PRAC katsoi, että morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.
- Niiden **sentraalisesta uniapneasta** saatavien tietojen perusteella, jotka ovat peräisin kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheinen ajallinen suhde altistukseen, haittavaikutuksen häviäminen altistuksen päätyttyä (positive de-challenge) ja palaaminen uudelleenaltistumisen yhteydessä sekä todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että syy-seuraussuhde morfiinin, morfiinin/syklitsiinin ja sentraalisen uniapnean välillä on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoi, että morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.
- Niiden **haimatulehduksesta / Oddin sulkijalihaksen kouristuksesta** saatavien tietojen perustella, jotka ovat peräisin kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheinen ajallinen suhde altistukseen, haittavaikutuksen häviäminen altistuksen päätyttyä ja palaaminen uudelleenaltistumisen yhteydessä, sekä huomioon ottaen todennäköisen vaikutusmekanismin, PRAC katsoo, että syy-seuraussuhde morfiinin, morfiinin/syklitsiinin ja haimatulehduksen / Oddin sulkijalihaksen kouristuksen välillä on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoi, että morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.
- Ottaen huomioon kirjallisuusraportit ja muihin opioidivalmisteisiin liittyvät aiemmin toteutetut toimet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo, että lääkemääräysten antajille ja potilaille on toimitettava lisää tietoa opioidien käyttöhäiriöstä (**Opioid Use Disorder, OUD**). PRAC katsoi, että morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee asianomaisia jäsenvaltioita ja hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenvedo

Valmisteet, joiden käyttöaihe on kivun hoito:

- Kohta 4.2

Antotapa

...

Hoitotavoitteet ja käytön lopettaminen

Ennen [lääkevalmisteen nimi] -hoidon aloittamista potilaan kanssa on sovittava hoitosuositusten mukaisesta kivunhoitostrategiasta, mukaan lukien hoidon kesto, hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma.. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarve ja pohtia hoidon lopettamista sekä muuttaa tarvittaessa annostusta. Kun potilas ei enää tarvitse [valmisteen nimi] -hoitoa, annosta voi olla aiheellista pienentää vähitellen vieroitusoireiden estämiseksi. Jos kipu ei lieviy riittävästi, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja taustalla olevan sairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

[Valmisteen nimi]-hoitoa ei saa jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä.

Valmisteet, joiden käyttöaihe on korvaushoito:

- Kohta 4.2

Antotapa

...

Hoitotavoitteet ja käytön lopettaminen

Ennen [lääkevalmiste nimi] -hoidon aloittamista on sovittava yhdessä potilaan kanssa hoitostrategiasta, joka käsittää hoidon keston ja tavoitteet. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä, jotta voidaan arvioida hoidon jatkamisen tarve ja pohtia hoidon lopettamista sekä muuttaa tarvittaessa annostusta. Kun potilas ei enää tarvitse [valmisteen nimi] -hoitoa, annosta voi olla aiheellista pienentää vähitellen vieroitusoireiden estämiseksi. (ks. kohta 4.4).

Hoidon kesto

[Valmisteen nimi]-hoitoa ei saa jatkaa pidempään kuin on välttämätöntä.

Kaikkien valmisteiden osalta:

- Kohta 4.4

Lisätään seuraava varoitus:

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Unenaikaiset hengityshäiriöt Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa ja unenaikaista hypokseemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuvalla tavalla. Jos potilaalla esiintyy sentraalista uniapneaa, on harkittava opioidien kokonaisannoksen pienentämistä.

[...]

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Morfiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP), joka voi olla hengenvaarallinen tai johtaa kuolemaan. Useimmat näistä reaktioista ilmenivät hoidon ensimmäisten kymmenen päivän aikana. Potilaille on kerrottava akuutin yleistyneen eksantematoottisen pustuloosin löydöksistä ja oireista, ja heitä on neuvottava hakeutumaan hoitoon, jos tällaisia oireita ilmenee.

Jos näihin ihoreaktioihin viittaavia löydöksiä ja oireita ilmenee, morfiinin käyttö on lopetettava ja tulee harkita vaihtoehtoja hoitoa.

[...]

Maksa ja sappi

Morfiini voi aiheuttaa Oddin sulkiilihaksen toimintahäiriötä ja kouristuksia ja lisätä siten sappiteiden painetta sekä sappiteiden oireiden ja haimatulehduksen riskiä.

[...]

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien, kuten [lääkevalmisteen nimi], toistuva käyttö voi aiheuttaa toleranssin kehittymistä ja fyysisistä ja/tai psyykkistä riippuvuutta.

[Lääkevalmisteen] toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (Opioid Use Disorder, OUD). Suuremmilla annoksilla ja pidemmän aikaa annettu opioidihoito voi lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä. [Lääkevalmisteen nimi] väärinkäyttö tai tahallinen virheellinen käyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurempi, jos potilaalla tai hänen perheenjäsenillä (vanhemmilla tai sisaruksilla) on aiemmin esiintynyt päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos potilaalla on aiemmin esiintynyt muita mielenterveysongelmia (esimerkiksi vakavaa masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriöitä).

Ennen [lääkevalmisteen nimi] -hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaan kanssa on sovittava hoidon tavoitteista ja lopettamissuunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Potilaalle on kerrottava ennen hoitoa ja sen aikana myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä. Jos näitä merkkejä esiintyy, potilasta on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Potilaita on seurattava päihdehakuksen käyttäytymisen havaitsemiseksi (esim. ennen aikaiset reseptin uusimispyynnöt). Tähän sisältyy myös samanaikaisesti käytettyjen opioidien ja psykoaktiivisten aineiden (kuten bentsodiatsepiinien) tarkistus. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön merkkejä ja oireita, on harkittava riippuvuuksien hoitoon erikoistuneen lääkärin konsultointia.

- Kohta 4.5

Valmisteyhteenvetoihin, joihin kyseistä yhteisvaikutusta ei vielä sisälly, se lisätään seuraavasti:

Morfiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti muita keskushermostoa lamaavia aineita, kuten sedatiiveja tai unilääkkeitä, yleisanestesiavalmisteita, fenotiatsiineja, muita rauhoittavia lääkevalmisteita, lihasrelaksantteja, antihypertensiivisiä lääkeaineita, **gabapentiiniä tai pregabaliinia**, ja alkoholia. Hengityslamaan, hypotensioon, syvään sedaatioon tai koomaan johtavia yhteisvaikutuksia voi esiintyä, jos näitä lääkkeitä yhdistetään tavanomaisiin morfiiniannoksiin.

- Kohta 4.8

Haittavaikutustaulukko

[Elinjärjestelmäluokkaan Iho ja ihonalainen kudokset on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon]

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)

Elinjärjestelmäluokkaan Hengityselimet on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon:

Sentraalinen uniapneaoireyhtymä

Luokkaan Ruoansulatuselimistö on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon:

Haimatulehdus

Elinjärjestelmäluokkaan Maksa ja sappi on lisättävä seuraavat haittavaikutukset, jonka esiintymistiheys on tuntematon:

Oddin sulkiilihaksen kouristus

Myyntiluvan haltijoiden, joiden valmistetietojen kohtaan 4.8 on jo sisällytetty edellä mainitut haittavaikutukset, on pidettävä niiden laskettu esiintymistiheys ennallaan.

Seuraavat tiedot on lisättävä alakohtaan c. Valittujen haittavaikutusten kuvaus:

Lääkeriippuvuus

[Lääkevalmisteen nimi] toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen myös terapeuttisilla annoksilla. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat [valmisteen nimi] -valmistetta

Toleranssi, riippuvuus ja addiktio

Tämä lääke sisältää morfiinia, joka on opioidilääke. Opioidien toistuva käyttö voi heikentää lääkkeen tehoa (elimistö tottuu lääkkeeseen. Tällaista tottumista kutsutaan toleranssiksi). [Valmisteen nimi] toistuva käyttö voi johtaa myös riippuvuuteen, väärinkäyttöön ja addiktioon, jotka voivat johtaa hengenvaaralliseen yliannostukseen. Suurempi annos ja hoidon pidempi kesto voivat lisätä näiden haittavaikutusten riskiä.

Riippuvuudessa tai addiktiossa voi tuntua siltä, ettet enää hallitse, miten paljon tai miten usein lääkettä on otettava.

Riippuvuuden tai addiktion kehittymisen riski on eri ihmisillä erilainen. Voit olla suuremmassa riskissä tulla riippuvaiseksi [lääkevalmisteen nimi] tai addiktoitua sille seuraavissa tapauksissa:

- Olet tai joku perheenjäsenesi on joskus väärinkäyttänyt alkoholia, reseptilääkkeitä tai huumeita tai ollut niistä riippuvainen ("addiktio").

- Tupakoit.

- Sinulla on joskus ollut mielialaongelmia (masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö) tai olet saanut psykiatrasta hoitoa johonkin muuhun psyykkiseen sairauteen.

Jos huomaat mitä tahansa seuraavista merkeistä [valmisteen nimi] käytön aikana, sinulle on saattanut kehittyä riippuvuus tai addiktio:

- Tarvitset lääkettä pidempään kuin lääkäri on suositellut.

- Tarvitset suositeltua suuremman annoksen

- Käytät lääkettä muuhun kuin määrättyyn tarkoitukseen, esimerkiksi rauhoittumisen tai nukkumisen tukena.

- Olet toistuvasti yrittänyt lopettaa lääkkeen käytön tai säännellä sen käyttöä siinä onnistumatta.

- Kun lopetat lääkkeen käytön, tunnet olosi huonoksi ja voit paremmin, kun otat taas lääkettä (vieroitusoireet).

Jos huomaat jonkin näistä merkeistä, kerro asiasta lääkärille, jotta voitte keskustella sinulle sopivasta hoitopolusta, kuten siitä, milloin on sopiva hetki lopettaa ja miten se tehdään turvallisesti (ks. kohta 3 Jos lopetat [kauppanimi]-valmisteen käytön).

Varoitukset ja varotoimet – Ole erityisen varovainen käyttäessäsi [lääkevalmisteen nimi] seuraavien suhteen:

Akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) on raportoitu [valmisteen nimi] -hoidon yhteydessä. Oireet ilmenevät yleensä kymmenen ensimmäisen hoitopäivän aikana. Kerro lääkärille, jos olet joskus kärsinyt vaikeasta ihottumasta tai ihon kuoriutumisesta, rakkuloista ja/tai suun haavaumista otettuasi [valmisteen nimi] tai muita opioideja. Lopeta [valmisteen nimi] käyttö ja hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat mitä tahansa seuraavista oireista: rakkuloiden muodostuminen, ihon laaja-alainen hilseily, märkivät näppylät yhdessä kuumeen kanssa.

[...]

Unenaikaiset hengityshäiriöt

[Valmisteen nimi] voi aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten uniapneaa (unenaikaisia hengityskatkoksia) sekä unenaikaista hypoksemiaa (veren alhainen happipitoisuus). Oireita voivat olla unenaikaiset hengityskatkokset, hengenahdistuksesta johtuva heräily, katkonainen uni tai päivisin esiintyvä voimakas uneliaisuus. Jos sinä tai joku toinen henkilö havaitsee näitä oireita, ota yhteyttä lääkäriin. Lääkäri voi harkita annoksen pienentämistä.

[...]

Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee voimakasta ylävatsakipua, joka saattaa säteillä selkään, pahoinvointia, oksentelua tai kuumetta, sillä nämä voivat olla haimatulehduksen (pankreatiitti) ja sappitieongelmien oireita.

Muut lääkevalmisteet ja [lääkevalmisteen nimi]

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Monilla lääkkeillä voi olla [lääkevalmisteen nimi] kanssa yhteisvaikutuksia, mikä voi muuttaa merkittävästi niiden vaikutuksia. Näitä lääkkeitä ovat muun muassa seuraavat:

- **Gabapentiini tai pregabaliini, jota käytetään epilepsian ja hermoperäisistä ongelmista johtuvan kivun hoitoon (neuropaattinen kipu)**

3. Miten [valmisteen nimi] otetaan

<Ota> <Käytä> tätä lääkevalmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt <tai apteekkihenkilökunta on neuvonut>. Tarkista ohjeet <lääkäriltä> <tai> <apteekista>, jos olet epävarma.>

(Seuraava lause lisätään morfiinia sisältäviin valmisteisiin, joiden hyväksytty käyttöaihe on kivun hoito)

Lääkäri keskustelee kanssasi ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana siitä, mitä voit odottaa [valmisteen nimi] käytöltä, milloin ja miten pitkään sitä on käytettävä, milloin on otettava yhteys lääkäriin ja milloin käyttö on lopetettava (ks. myös tässä osiossa kohta Jos lopetat [kauppanimi]-valmisteen käytön).

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta [valmisteen nimi] käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista:

Vaikea ihoreaktio, jossa esiintyy rakkuloita, hilseilyä laajalla alalla, märkiviä näppylöitä yhdessä kuumeen kanssa. Kyseessä voi olla akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP).

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- **Uniapnea (hengityskatkokset unen aikana)**

Haimatulehdukseen (pankreatiitti) ja sappiteiden ongelmiin liittyvät oireet, kuten voimakas ylävatsakipu, joka saattaa säteillä selkään, pahoinvointi, oksentelu tai kuume.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous kesäkuussa 2023
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	6.8.2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	5.10.2023