

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za morfin, morfin/ciklizin, znanstveni zaključci su sljedeći:

- S obzirom na dostupne podatke o **akutnoj generaliziranoj egzantematoznoj pustulozi (engl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP)** iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da postoji barem razumna mogućnost uzročno-posljedične povezanosti između morfina, morfina/ciklizina i AGEP-a. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže morfin, morfin/ciklizin.
- S obzirom na dostupne podatke o **povećanom riziku od respiratorne depresije uz istodobno liječenje gabapentinom ili pregabalinom** iz literature te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da postoji barem razumna mogućnost uzročno-posljedične povezanosti između morfina, morfina/ciklizina i povećanog rizika od respiratorne depresije uz istodobno liječenje gabapentinom ili pregabalinom. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže morfin, morfin/ciklizin.
- S obzirom na dostupne podatke o **centralnoj apneji u spavanju** iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i *rechallenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da postoji barem razumna mogućnost uzročno-posljedične povezanosti između morfina, morfina/ciklizina i centralne apneje u spavanju. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže morfin, morfin/ciklizin.
- S obzirom na dostupne podatke o **pankreatitisu/spazmu Oddijeva sfinktera** iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i *rechallenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da postoji barem razumna mogućnost uzročno-posljedične povezanosti između morfina, morfina/ciklizina i pankreatitisa/spazma Oddijeva sfinktera. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže morfin, morfin/ciklizin.
- S obzirom na prijave iz literature i prethodne mjere poduzete za druge opioidne lijekove, PRAC smatra da je liječnicima koji propisuju lijek i bolesnicima potrebno pružiti dodatne informacije u vezi s **poremećajem uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD)**. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže morfin, morfin/ciklizin.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za morfin, morfin/ciklizin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) morfin, morfin/ciklizin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže morfin, morfin/ciklizin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Za lijekove s indikacijom liječenja boli:

- Dio 4.2

Način primjene

...

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom [naziv lijeka], potrebno je u suradnji s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja, kao i plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt liječnika s bolesnikom kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i, ako je potrebno, prilagodila doza. Kada bolesniku više nije potrebna terapija lijekom [naziv lijeka], preporučuje se postupno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

[Naziv lijeka] ne smije se koristiti dulje nego što je potrebno.

Za lijekove s indikacijom nadomjesnog liječenja:

- Dio 4.2

Način primjene

...

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom [naziv lijeka], potrebno je u suradnji s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt liječnika s bolesnikom kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i, ako je potrebno, prilagodila doza. Kada bolesniku više nije potrebna terapija lijekom [naziv lijeka], preporučuje se postupno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.4).

Trajanje liječenja

[Naziv lijeka] ne smije se koristiti dulje nego što je potrebno.

Za sve lijekove:

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA-a, koji je ovisan o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

[...]

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (engl. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEp) koja može biti opasna po život ili smrtonosna, prijavljena je povezano s liječenjem morfinom. Većina tih nuspojava pojavila se unutar prvih 10 dana liječenja. Bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima AGEp-a te im savjetovati da potraže liječničku pomoć ako se kod njih pojave takvi simptomi.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te kožne reakcije, potrebno je prestati s primjenom morfina i razmotriti drugu terapiju.

[...]

Poremećaji jetre i žuči

Morfin može uzrokovati disfunkciju i spazam Oddijeva sfinktera, čime se povećava intrabilijarni tlak kao i rizik od pojave simptoma povezanih s bilijarnim traktom i pankreatitisom.

[...]

Poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Nakon ponavljane primjene opioida kao što je [naziv lijeka] mogu se razviti tolerancija i fizička i/ili psihička ovisnost.

Ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do poremećaja uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD). Veća doza i dulje trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća/sestre) poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom [naziv lijeka] i tijekom liječenja, potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan prekida liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike treba savjetovati da se obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobne primjene opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

- Dio 4.5

Sljedeću interakciju treba dodati u sažetke opisa svojstava lijeka koji još ne sadrže niže navedeni tekst:

Morfin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istodobno primaju druge depresore središnjeg živčanog sustava, uključujući sedative ili hipnotike, opće anestetike, fenotiazine, druge lijekove za smirenje, mišićne relaksanse, antihipertenzive, **gabapentin ili pregabalin** i alkohol. Ako se ti lijekovi uzimaju u kombinaciji s uobičajenim dozama morfina, mogu nastati interaktivni učinci koji dovode do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije ili kome.

- Dio 4.8

Tablica nuspojava lijeka:

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva” s učestalošću „nepoznato”

akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja” s učestalošću „nepoznato”:

sindrom centralne apneje u spavanju

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji probavnog sustava” s učestalošću „nepoznato”:

pankreatitis

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji jetre i žuči” s učestalošću „nepoznato”:

spazam Oddijeva sfinktera

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su već uključili navedene nuspojave u dio 4.8 svojih informacija o lijeku trebaju zadržati svoju izračunatu učestalost.

U odlomku c. Opis odabranih nuspojava treba dodati sljedeće informacije:

Ovisnost o lijeku

Ponavljana primjena [naziv lijeka] može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može se razlikovati ovisno o individualnim čimbenicima rizika bolesnika, dozi i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Tolerancija i ovisnost

Ovaj lijek sadrži morfin, koji je opioidni lijek. Ponavljana primjena opioida može dovesti do toga da lijek bude manje učinkovit (naviknete se na njega, što se naziva tolerancija). Također, ponavljana primjena lijeka [naziv lijeka] može dovesti do ovisnosti i zlouporabe, što može rezultirati predoziranjem opasnim po život. Rizik od ovih nuspojava može se povećati uz veću dozu i dulje trajanje primjene.

Ovisnost može stvoriti osjećaj kao da više ne kontrolirate to koliko lijeka trebate uzimati ili koliko često ga trebate uzimati.

Rizik od razvoja ovisnosti razlikuje se od osobe do osobe. Možda Vam prijeti veći rizik od razvoja ovisnosti o [naziv lijeka]:

- ako ste Vi ili netko u Vašoj obitelji ikada prije zloupotrebljavali ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili nezakonitim drogama („ovisnost”)

- ako ste pušač

- ako ste ikada imali problema s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili Vas je psihijatar liječio zbog drugih mentalnih bolesti.

Ako tijekom terapije lijekom [naziv lijeka] primijetite bilo koji od sljedećih znakova, to može biti znak da ste postali ovisni:

– imate potrebu uzimati lijek dulje nego što Vam je to savjetovao liječnik

– imate potrebu uzimati veću dozu od preporučene

– uzimate lijek iz razloga zbog kojih Vam lijek nije propisan, primjerice, „kako biste ostali smireni” ili „da biste lakše zaspali”

– u nekoliko ste navrata neuspješno pokušavali prestati s uzimanjem ili kontrolirati uzimanje ovog lijeka

– kada prestanete uzimati lijek osjećate se loše, a nakon ponovnog uzimanja lijeka osjećate se bolje („simptomi ustezanja”).

Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova, obratite se liječniku i posavjetujte se o najboljem načinu liječenja za Vas, među ostalim i o tome kada je primjereno prekinuti liječenje te kako sigurno prekinuti liječenje (pogledajte dio 3. Ako prestanete uzimati [naziv lijeka]).

Upozorenja i mjere opreza – Potreban je poseban oprez pri primjeni lijeka [naziv lijeka]

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza prijavljena je povezano s liječenjem lijekom [naziv lijeka]. Simptomi se obično javljaju tijekom prvih 10 dana liječenja. Obavijestite liječnika ako su se kod Vas ikada pojavili teški kožni osip ili ljuštenje kože, mjehurići na koži i/ili ranice u ustima nakon uzimanja [naziv lijeka] ili drugih opioida. Prestanite uzimati [naziv lijeka] i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: pojava mjehurića, rašireno ljuštenje kože, gnojni prištići te prateća vrućica.

[...]

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

[naziv lijeka] može uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, kao što su apneja u spavanju (prekidi disanja tijekom spavanja) i hipoksemija povezana sa spavanjem (niska razina kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati prekinute disanja tijekom spavanja, buđenje noću zbog nedostatka zraka, teškoće s održavanjem neprekinutosti sna ili prekomjernu pospanost tijekom dana. Ako Vi ili netko drugi primijeti te simptome, obratite se liječniku. Liječnik može razmotriti smanjenje doze lijeka.

[...]

Obratite se liječniku ako osjetite jaku bol u gornjem dijelu trbuha koja se može širiti prema leđima, mučninu, povraćanje ili vrućicu jer to mogu biti simptomi povezani s upalom gušterače (pankreatitisom) i sustavom bilijarnog trakta.

Drugi lijekovi i [naziv lijeka]

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Velik broj lijekova može doći u interakciju s injekcijom morfinsulfata, što može značajno promijeniti njihove učinke. Ti lijekovi uključuju:

- **gabapentin ili pregabalin za liječenje epilepsije i boli uzrokovane oštećenjem živaca (neuropatska bol)**

3. Kako uzimati [naziv lijeka]

<Uvijek <uzmite> <primijenite> ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao <liječnik> <ili ljekarnik>. Provjerite s <liječnikom> <ili> <ljekarnikom> ako niste sigurni.>

(Sljedeća rečenica primjenjuje se na lijekove koji sadrže morfin s odobrenom indikacijom za liječenje boli)

Prije početka liječenja i redovito tijekom liječenja liječnik će s Vama razgovarati o tome što možete očekivati od primjene lijeka [naziv lijeka], kada i koliko dugo ga trebate uzimati, kada se trebate obratiti liječniku i kada trebate prekinuti primjenu (pogledajte također „Ako prestanete uzimati [naziv lijeka]“ u ovom dijelu).

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati [naziv lijeka] i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

Teška kožna reakcija s pojavom mjehurića, raširenim ljuštenjem kože, gnojnim prištićima te pratećom vrućicom. To može biti stanje koje se naziva akutna generalizirana egzantematozna pustuloza.

Ostale moguće nuspojave:

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- **Apneja u spavanju (prekidi disanja tijekom spavanja)**

Simptomi povezani s upalom gušterače (pankreatitisom) i sustavom bilijarnog trakta, npr. jaka bol u gornjem dijelu trbuha koja se može širiti prema leđima, mučnina, povraćanje ili vrućica.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u lipnju 2023.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	6. kolovoza 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	5. listopada 2023.