

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a morfinra, morfin/ciklizinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

- Figyelembe véve az **akut generalizált exanthemás pustulosisra (AGEP)** vonatkozóan a szakirodalomból és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, beleértve egyes esetekben a szoros időbeli összefüggést és a pozitív de-challenge-et, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmusra tekintettel a PRAC úgy véli, hogy a morfin, a morfin/ciklizin alkalmazása, valamint az AGEP kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a morfint, morfin/ciklizint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.
- Figyelembe véve a szakirodalomból rendelkezésre álló, a **gabapentinnel vagy pregabalinnal történő egyidejű kezelés esetén a légzésdepresszió fokozott kockázatára** vonatkozó adatokat, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmust, a PRAC úgy véli, hogy a gabapentinnel vagy pregabalinnal történő egyidejű kezelés esetén a morfin, a morfin/ciklizin alkalmazása és a légzésdepresszió fokozott kockázata közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a morfint, morfin/ciklizint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.
- Figyelembe véve a **centrális alvási apnoé**ra vonatkozóan a szakirodalomból és spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, beleértve egyes esetekben a szoros időbeli összefüggést és a pozitív de- és re-challenge-et, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmusra tekintettel a PRAC úgy véli, hogy a morfin, a morfin/ciklizin alkalmazása és a centrális alvási apnoe kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a morfint, morfin/ciklizint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.
- Figyelembe véve a szakirodalomból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló, a **pancreatitisre/az Oddi-sphincter görcsére** vonatkozó adatokat, beleértve egyes esetekben a szoros időbeli összefüggést és a pozitív de-challenge-et, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmusra tekintettel a PRAC úgy véli, hogy a morfin, a morfin/ciklizin alkalmazása és a pancreatitisnek/az Oddi-sphincter görcsének kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a morfint, morfin/ciklizint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.
- Figyelembe véve a szakirodalmi jelentéseket és az egyéb opioid-készítményekkel kapcsolatosan korábban megtett intézkedéseket, a PRAC úgy véli, hogy további információkat kell közölni az **opioidalkalmazási zavarra (OUD)** vonatkozóan a felíró orvosokkal és a betegekkel. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a morfint, morfin/ciklizint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A morfinra, morfin/ciklizinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a morfint, morfin/ciklizint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, morfint, morfint/ciklizint tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalombahozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

Fájdalom javallattal rendelkező készítmények esetében:

- 4.2 pont

Az alkalmazás módja

...

A kezelés céljai és a kezelés leállítása

A(z) [készítmény neve]-kezelés megkezdése előtt a beteggel egyeztetni kell a kezelési stratégiát, amely magában foglalja a kezelés időtartamát és céljait, valamint a kezelés leállításának tervét, a fájdalomcsillapításról szóló ajánlásoknak megfelelően. A kezelés során az orvosnak és a betegnek rendszeresen kapcsolatot kell tartania, hogy felmérjék a kezelés folytatásának szükségességét, mérlegeljék a kezelés leállítását, és szükség esetén módosítsák az adagolást. Ha a betegnek már nincs szüksége a(z) [készítmény neve]-kezelésre, ajánlott a dózis fokozatos csökkentése az elvonási tünetek megelőzése érdekében. Ha a fájdalomcsillapító hatás nem kielégítő, mérlegelni kell a hyperalgesia, a tolerancia és az alapbetegség progressziójának lehetőségét (lásd 4.4 pont).

A kezelés időtartama

A(z) [készítmény neve] nem alkalmazható a szükségesnél hosszabb ideig.

A szubsztitúciós javallattal rendelkező készítmények esetében:

- 4.2 pont

Az alkalmazás módja

...

A kezelés céljai és a kezelés leállítása

A(z) [készítmény neve]-kezelés megkezdése előtt a beteggel egyeztetni kell a kezelési stratégiát, amely magában foglalja a kezelés időtartamát és céljait. A kezelés során az orvosnak és a betegnek rendszeresen kapcsolatot kell tartania, hogy felmérjék a kezelés folytatásának szükségességét, mérlegeljék a kezelés leállítását, és szükség esetén módosítsák az adagolást. Ha a betegnek már nincs szüksége a(z) [készítmény neve]-kezelésre, ajánlott a dózis fokozatos csökkentése az elvonási tünetek megelőzése érdekében (lásd 4.4 pont).

A kezelés időtartama

A(z) [készítmény neve] nem alkalmazható a szükségesnél hosszabb ideig.

Minden készítmény esetében:

- 4.4 pont

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Alvással összefüggő légzéscsavarok

Az opioidok alvással összefüggő légzési rendellenességeket okozhatnak, beleértve a centrális alvási apnoét (*central sleep apnoea*, CSA) és az alvással összefüggő hypoxaemiát. Az opioidok alkalmazása dóziszfüggő módon növeli a CSA kockázatát. A CSA-ban szenvedő betegeknek meg kell fontolni az opioidok összdózisának csökkentését.

[...]

Bőrt érintő, súlyos mellékhatások (SCAR)

A morfin-kezeléssel összefüggésben beszámoltak akut generalizált exanthemás pustulosisról (AGEP), amely életveszélyes vagy halálos is lehet. A legtöbb ilyen reakció a kezelés első 10 napja során jelentkezett. Tájékoztatni kell a betegeket az AGEP jeleiről és tüneteiről, és fel kell hívni a figyelmüket, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha ilyen tüneteket tapasztalnak.

Amennyiben e bőrreakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, a morfin-kezelést le kell állítani, és más megfelelő kezelési lehetőséget kell mérlegelni.

[...]

Máj- és epebetegségek

A morfin az Oddi-sphincter működési zavarait és görcsöt okozhatja, ami növeli az intrabiliaris nyomást és fokozza az epeúti tünetek és a pancreatitis kockázatát.

[...]

Opioidalkalmazási zavar (gyógyszerabúzus és gyógyszerfüggőség)

Az opioidok, például a(z) [készítmény neve] ismétlődő alkalmazásakor tolerancia, valamint fizikai és/vagy pszichés függőség (dependencia) alakulhat ki.

A(z) [készítmény neve] ismétlődő alkalmazása opioidalkalmazási zavarhoz (Opioid Use Disorder, OUD) vezethet. Az opioid nagyobb dózisa és a kezelés hosszabb időtartama növelheti az OUD kialakulásának kockázatát. A(z) [készítmény neve] készítménnyel való visszaélés (abúzus) vagy szándékos helytelen használat túladagolást és/vagy halált okozhat. Az OUD kialakulásának kockázata fokozott azoknál a betegeknek, akiknek személyes vagy családi (szülők vagy testvérek) anamnézisében szerepelnek szerhasználatból fakadó zavarok (beleértve az alkoholizmust is), akik aktuálisan dohányoznak, vagy azoknál a betegeknek, akiknek személyes anamnézisében egyéb mentális zavarok (pl. major depresszió, szorongás vagy személyiségzavarok) szerepelnek.

A(z) [készítmény neve]-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt a kezelési célokról és a kezelés leállítási tervéről meg kell állapodni a beteggel (lásd 4.2 pont). A kezelés előtt és alatt a beteget az OUD kockázatairól és jeleiről is tájékoztatni kell. Ezeknek a jeleknek az előfordulása esetén a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz.

A betegeket monitorozni kell a kábítószer-kereső magatartás jelei tekintetében (pl. túl gyakori gyógyszerfelírási kérések). Ez magában foglalja az egyidejűleg alkalmazott opioidok és pszichoaktív szerek (például benzodiazepinek) ellenőrzését. Az OUD jeleit és tüneteit mutató betegek esetében mérlegelni kell addiktológiai szakemberrel való konzultációt.

- 4.5 pont

A témával kapcsolatban a következő szöveget még nem tartalmazó alkalmazási előírásokat az alábbi interakcióval kell kiegészíteni:

A morfin körütekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknél, akik egyidejűleg más központi idegrendszeri depresszánsokat, többek között szedatívumokat vagy hipnotikumokat, általános érzéstelenítőket, fenotiazinokat, egyéb nyugtatókat, izomlazítókat, antihipertenzív szereket, **gabapentint vagy pregabalint** és alkoholt alkalmaznak. Ha ezeket a gyógyszereket a szokásos morfin-dózisokkal együtt alkalmazzák, légzőszervi depressziót, hypotensiót, mély szedációt vagy kómát okozó kölcsönhatások jelentkezhetnek.

- 4.8 pont

Gyógyszer-mellékhatások táblázata:

Az „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri kategóriánál az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

Akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP)

A „Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek” szervrendszeri kategóriánál az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

Centrális alvási apnoe szindróma

Az „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri kategóriánál az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

Pancreatitis

A „Máj- és epebetegségek, illetve tünetek” szervrendszeri kategóriánál az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

Az Oddi-spinchter spasmusa

Azon forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak, amelyek esetében az alkalmazási előírás 4.8 pontjában már szerepeltek a fent említett mellékhatások, a kiszámított gyakoriságot kell megtartani.

A c) alpont, „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása”, a következő információkkal egészítendő ki:

Gyógyszerfüggőség

A(z) [készítmény neve] ismétlődő alkalmazása gyógyszerfüggőséghez vezethet, még terápiás dózisok esetén is. A gyógyszerfüggőség kockázata a beteg egyéni kockázati tényezőinek, az adagolásnak és az opioid-kezelés időtartamának függvényében változhat (lásd 4.4 pont).

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) [készítmény neve] szedése előtt

Hozzászokás, függőség és szenvedélybetegség

Ez a gyógyszer morfin tartalmaz, amely egy opioid hatóanyag. Az opioidok ismétlődő alkalmazása azzal járhat, hogy a gyógyszer veszít a hatásosságából (Ön hozzászokott a gyógyszerhez). A(z) [készítmény neve] ismétlődő alkalmazása függőséghez (dependencia), a szerrel való visszaéléshez (abúzus) és szenvedélybetegséghez (addikció) is vezethet, ami életveszélyes túladagolást okozhat. Ezeknek a mellékhatásoknak a kockázata nagyobb adag és hosszabb alkalmazási időtartam esetén nőhet.

A függőség vagy a szenvedélybetegség miatt előfordulhat, hogy már nem tudja kontrollálni, hogy mennyi gyógyszert kell alkalmaznia, illetve milyen gyakran kell azt alkalmaznia.

A függőség vagy szenvedélybetegség kialakulásának kockázata egyénenként változik. Nagyobb lehet a kockázata annak, hogy a(z) [készítmény neve]-kezelés mellett függővé vagy szenvedélybeteggé válik, ha:

- Ön – vagy a családjában bárki – valaha visszaélt olyan szerekkel, vagy valaha függővé vált olyan szerektől, mint az alkohol, a vényköteles gyógyszerek vagy a tiltott kábítószer (,,addikció”).

- Ön dohányzik.

- Önnek bármikor hangulatzavara (depresszió, szorongás vagy személyiségzavar) volt, vagy pszichiátriai kezelésben részesült más mentális betegség miatt.

Ha a(z) [készítmény neve] alkalmazása során az alábbi jelek bármelyikét észleli, ez arra utaló jel lehet, hogy Ön függővé vagy szenvedélybeteggé vált:

- A gyógyszert a kezelőorvosa által javasoltnál hosszabb ideig kell alkalmaznia.

- A javasolt adagnál többet kell alkalmaznia.

– A gyógyszert az előírttól eltérő okból alkalmazza, például hogy „megőrizze nyugalma” vagy „segítsen elaludni”.

– Ön többször, sikertelenül próbálta meg a gyógyszer alkalmazását abbahagyni vagy szabályozni.

– Amikor abbahagyja a gyógyszer alkalmazását, rosszul érzi magát, majd amikor újra elkezd alkalmazni a gyógyszert, jobban érzi magát („megvonási tünetek”).

Ha a fenti jelek bármelyikét észleli, beszéljen kezelőorvosával, hogy egyeztessék a kezelés Ön számára legmegfelelőbb menetét, beleértve azt is, hogy mikor megfelelő a leállítása, és hogyan kell biztonságosan leállítani (lásd 3. pont, „Ha idő előtt abbahagyja a(z) [készítmény neve] szedését”).

Figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések – A(z) [készítmény neve] fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A [készítmény neve]-kezelés kapcsán akut generalizált exantémás pusztulózis (AGEP) előfordulásáról számoltak be. A tünetek általában a kezelés első 10 napján belül jelentkeznek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájsebesedés alakult ki Önnél a(z) [készítmény neve] vagy más opioidok szedését követően. Hagyja abba a(z) [készítmény neve] alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli: hólyagosodás, kiterjedt pikkelyes bőrhámlás vagy lázzal járó, gennyes foltok.

[...]

Alvással összefüggő légzésczavarok

A(z) [készítmény neve] alvással összefüggő légzési rendellenességeket, például alvás közben jelentkező légzéskimaradást (alvási apnoét) és alvással összefüggő alacsony véroxigénszintet (hipoxémiát) okozhat. A tünetek közé tartozhatnak az alvás közbeni légzéskimaradás, légszomj miatti éjszakai ébredés, a folyamatos alvás fenntartásának nehézsége vagy túlzott álmoság a nap folyamán. Ha saját maga vagy valaki más észleli Önnél ezeket a tüneteket, forduljon kezelőorvosához. Kezelőorvosa mérlegheti az adag csökkentését.

[...]

Forduljon kezelőorvosához, ha súlyos gyomortáji fájdalmat tapasztal, amely esetleg a hátba sugárzik, valamint hányingert, hányást vagy lázat, mivel ezek a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) és az epeúti gyulladás tünetei lehetnek.

Egyéb gyógyszerek és a(z) [készítmény neve]

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Számos gyógyszer kölcsönhatásba léphet a morfin-szulfát injekcióval, ami jelentősen megváltoztathatja a hatásukat. E gyógyszerek közé tartoznak a következők:

- **Gabapentin vagy pregabalin az epilepszia és az idegi eredetű fájdalom (neuropátiás fájdalom) kezelésére**

3. Hogyan kell szedni a(z) [készítmény neve]-t?

<A gyógyszert mindig a kezelőorvosa <vagy gyógyszerésze> által elmondottaknak megfelelően <szedje> <alkalmazza>. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg <kezelőorvosát> <vagy> <gyógyszerészét>.>

(Az alábbi mondat a fájdalom kezelésére engedélyezett javallattal rendelkező morfin-tartalmú készítmények esetén alkalmazandó)

Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen megbeszéli majd Önnel, hogy mit várhat a(z) [készítmény neve] alkalmazásától, mikor és mennyi ideig kell alkalmaznia, mikor kell kapcsolatba lépnie kezelőorvosával, és mikor kell a gyógyszer alkalmazását abbahagynia (lásd „Ha idő előtt abbahagyja a(z) [készítmény neve] szedését” című rész ebben a pontban).

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a(z) [készítmény neve] alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

Súlyos bőrreakciók hólyagosodással, kiterjedt pikkelyes bőrhámlással, lázzal járó, gennyes foltokkal. Ezek az akut generalizált exantémás pusztulózis (AGEP) nevű betegség tünetei lehetnek.

Egyéb lehetséges mellékhatások:

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

Légzéskimaradások alvás közben (alvási apnoé)

-

A hasnyálmirigy-gyulladással (pankreatitisz) és az epeúti gyulladással összefüggő tünetek, például súlyos gyomortáji fájdalom, amely esetleg a hátba sugárzik, valamint hányinger, hányás és láz.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2023. júniusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023. augusztus 6.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2023. október 5.