

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir morfín, morfín/cýclizín eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

- Í ljósi fyrirliggjandi gagna um **bráð útbreidd graftarútpot (e. acute generalised exanthematous pustulosis - AGEP)** í heimildum og aukaverkanatilkygningum, þar á meðal í sumum tilvikum með nánum tímatengslum, einkenni hurfu þegar notkun var hætt (positive de-challenge) og með tilliti til líklegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakatengsl milli morfíns, morfíns/cýclizíns og AGEP séu í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda morfín, morfín/cýclizín.
- Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um **aukna hættu á öndunarbælingu við samhliða meðferð með gabapentini eða pregabalíni** samkvæmt heimildum og í ljósi líklegs verkunarháttar telur PRAC að orsakasamhengi milli morfíns, morfíns/cýclizíns og aukinnar hættu á öndunarbælingu við samhliða meðferð með gabapentini eða pregabalíni sé í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda morfín, morfín/cýclizín.
- Í ljósi fyrirliggjandi gagna um **miðlægan kæfisvefn (e. central sleep apnoea)** í heimildum og aukaverkanatilkygningum, þar á meðal í tilvikum með nánum tímatengslum, einkenni hurfu þegar notkun var hætt (positive de-challenge) og komu aftur þegar notkun var hafin á ný (re-challenge), og með tilliti til líklegs verkunarháttar telur PRAC að orsakatengsl milli morfíns, morfíns/cýclizíns og miðlægs kæfisvefns séu í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda morfín, morfín/cýclizín.
- Í ljósi fyrirliggjandi gagna um **brísbólgu/krampa í þrengivöðva lifrar- og brisrásarbiðu (e. pancreatitis/spasm of sphincter of Oddi)** í heimildum og aukaverkanatilkygningum, í sumum tilvikum með nánum tímatengslum, einkenni hurfu þegar notkun var hætt (de-challenge) og komu aftur þegar notkun var hafin á ný (re-challenge) og með tilliti til líklegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakatengsl milli morfíns, morfíns/cýclizíns og brísbólgu/krampa í þrengivöðva lifrar- og brisrásarbiðu sé í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda morfín, morfín/cýclizín.
- Í ljósi tilkynninga í birtum fræðiritum og fyrri aðgerða sem gripið hefur verið til varðandi önnur óþíóíðlayf telur PRAC að veita skuli þeim sem ávísa lyfinu og sjúklingum frekari upplýsingar um **óþíóíðafíkn (e. Opioid Use Disorder - OUD)**. PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda morfín, morfín/cýclizín.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstæðna fyrir morfín, morfín/cýclizín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda morfín, morfín/cýclizín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda morfín, morfín/cýclizín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

Fyrir lyf sem ætluð eru við verkjum:

- Kafli 4.2

Lyfjagjöf

...

Meðferðarmarkmið og meðferðarlok

Áður en meðferð með [heiti lyfs] er hafin eiga læknir og sjúklingur að koma sér saman um meðferðaráætlun, þar á meðal meðferðarlengd og meðferðarmarkmið, og áætlun um lok meðferðar, í samræmi leiðbeiningar um verkjastillingu. Meðan á meðferð stendur eiga læknir og sjúklingur að vera í reglulegu sambandi til að meta þörf á áframhaldandi meðferð, íhuga lok meðferðar og aðlaga skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarf ekki lengur meðferð með [heiti lyfs] getur verið ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhvarfseinkenni. Ef fullnægjandi verkjastillingu er ekki náð á að íhuga líkur á ofursársaukanæmi, þoli og versnun undirliggjandi sjúkdóms (sjá kafla 4.4).

Meðferðarlengd

[heiti lyfs] skal ekki nota lengur en nauðsynlegt er.

Fyrir lyf sem útskiptimeðferð (substitution indication):

- Kafli 4.2

Lyfjagjöf

...

Meðferðarmarkmið og meðferðarlok

Áður en meðferð með [heiti lyfs] er hafin eiga læknir og sjúklingur að koma sér saman um meðferðaráætlun, þ.m.t. meðferðarlengd og meðferðarmarkmið. Meðan á meðferð stendur eiga læknir og sjúklingur að vera í reglulegu sambandi til að meta þörf á áframhaldandi meðferð, íhuga lok meðferðar og aðlaga skammta ef þörf krefur. Þegar sjúklingur þarf ekki lengur meðferð með [heiti lyfs] getur verið ráðlegt að minnka skammtinn smám saman til að koma í veg fyrir fráhvarfseinkenni. (sjá kafla 4.4).

Meðferðarlengd

[heiti lyfs] skal ekki nota lengur en nauðsynlegt er.

Fyrir öll lyf:

- Kaffi 4.4

Bæta skal við eftirfarandi varnaðarorðum:

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Svefntengd öndunarröskun

Ópíóíðar geta valdið svefntengdri öndunarröskun, þ.m.t. miðlægum kæfisvefni (CSA) og svefntengdum súrefnissskorti. Notkun ópíóíða eykur hættuna á miðlægum kæfisvefni með skammtaháðum hætti. Íhuga skal að minnka heildarskammt ópíóíða hjá sjúklingum sem fá miðlægan kæfisvefn.

[...]

Alvarleg húðviðbrögð (Severe cutaneous adverse reactions - SCAR)

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútbrot (e. acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, í tengslum við meðferð með morfíni. Flest þessara viðbragða komu fram á fyrstu 10 dögum meðferðar. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni bráðra útbreiddra graftarútbóta og ráðleggja þeim að leita lækningaþjónustu ef þeir finna fyrir slíkum einkennum.

Ef teikn og einkenni koma fram sem benda til þessara húðviðbragða skal hætta notkun morfíns og íhuga aðra meðferð.

[...]

Lifrar- og gallkvillar

Morfín getur valdið truflunum og krampa í þrengivöðva lifrar- og brisrárariðu (sphincter of Oddi) og þannig aukið þrýsting í gallvegum og hættuna á einkennum frá gallrás og brisbólgu.

[...]

Ópíóíðafíkn (opioid use disorder (OUD))(misnotkun og ávanabinding)

Þol og líkamleg og/eða andleg ávanabinding getur myndast við endurtekna gjöf ópíóíða eins og [heiti lyfs].

Endurtekin notkun [heiti lyfs] getur leitt til ópíóíðafíknar. Stærri skammtur og lengri meðferð með ópíóíðum getur aukið hættuna á myndun ópíóíðafíknar. Misnotkun eða vísitandi röng notkun á [heiti lyfs] getur valdið ofskömmun og/eða dauða. Hættan á að þróa með sér ópíóíðafíkn er meiri hjá sjúklingum með persónulega sögu eða fjölskyldusögu (foreldrar eða systkini) um misnotkun vímuefna (þar með talin áfengissýki), hjá þeim sem nota tóbak eða sjúklingum með sögu um önnur geðræn andamál (t.d. alvarlegt þunglyndi, kvíða og persónuleikaraskanir).

Áður en meðferð með [heiti lyfs] er hafin og meðan á meðferð stendur, eiga læknir og sjúklingur að koma sér saman um meðferðaráætlun og áætlun um lok meðferð (sjá kafla 4.2). Fyrir og meðan á meðferð stendur skal einnig upplýsa sjúklinginn um áhættuna og einkenni ópíóíðafíknar. Ef þessi einkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hafa samband við lækinn.

Hafa þarf eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna um sækni í lyf (t.d. biðja of snemma um lyfjaendurnýjun). Þetta felur í sér endurskoðun á samhliða notkun ópíóíða og geðlyfja (eins og benzódíazepína). Íhuga skal ráðgjöf hjá fíkniráðgjafa fyrir sjúklinga með teikn og einkenni ópíóíðafíknar.

- Kafli 4.5

Bæta ætti eftirfarandi i milliverkun við samantekt á eiginleikum lyfs ef upplýsingar um efnið eru ekki þegar til staðar, sem hér segir:

Morfín skal nota með varúð hjá sjúklingum sem fá samtímis önnur lyf sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. róandi lyf eða svefnlyf, almenn svæfingarlyf, fenótíazín, önnur róandi lyf, vöðvaslakandi lyf, háþrýstingslyf, **gabapentin eða pregabalín** og áfengi. Milliverkanir sem leiða til öndunarbælingar, lágþrýstings, djúpstæðrar róandi áhrifa eða dás geta leitt til ef þessi lyf eru tekin ásamt venjulegum morfínskömmtum.

- Kafli 4.8

Tafla yfir aukaverkanir:

Eftirfarandi aukaverkunum skal bæta við í líffæraflokknum Húð og undirhúð með tíðni ekki þekkt:

Bráð útbreidd graftarútbót (AGEP)

Eftirfarandi aukaverkunum skal bæta við undir flokknum öndunarfæri með tíðni ekki þekkt:

Heilkenni miðlægs kæfisvefns

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við líffæraflokkinn Meltingarfæri með tíðni ekki þekkt:

Brisbólga

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun við líffæraflokkinn Lifur og gall með tíðni ekki þekkt:

Krampi í þrengivöðva lifrar- og brisrásarbiðu (sphincter of Oddi)

Markaðsleyfishafi með ofangreindar aukaverkanir sem þegar er að finna í lyfjaupplýsingum þeirra, kafla 4.8, eiga að viðhalda útreiknaðri tíðni þeirra.

Eftirfarandi upplýsingum ætti að bæta við undir c-lið. Lýsing á völdum aukaverkunum:

Lyfjaávani

Endurtekin notkun [heiti lyfs] getur leitt til lyfjaávana, jafnvel við ráðlagða skammta. Hættan á lyfjaávana getur verið mismunandi eftir einstökum áhættubáttum sjúklings, skömmtum og lengd ópíóíðameðferðar (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Þol, ávanabinding og fíkn

Lyfið inniheldur morfín sem er ópíóíðalyf. Endurtekin notkun ópíóíða getur leitt til þess að lyfið hefur minni áhrif (þú venst því, þekkt sem þol). Endurtekin notkun [heiti lyfs] getur einnig valdið ávanabindingu, misnotkun og fíkn sem getur leitt til lífshættulegrar ofskömmtnar. Hættan á þessum aukaverkunum getur aukist eftir því sem skammturinn er stærri og meðferðin lengri.

Ávanabinding eða fíkn getur valdið því að þér finnst þú ekki lengur hafa stjórn á því hversu mikið lyf þú þarft að taka eða hversu oft þú þarft að taka það.

Hættan á ávanabindingu eða myndun fíknar er mismunandi eftir einstaklingum. Þú gætir verið í meiri hættu á ávanabindingu eða fíkn í [heiti lyfs] ef:

- Þú eða einhver í fjölskyldu þinni hefur einhvern tíma misnotað eða verið háður áfengi, lyfseðilsskyldum lyfjum eða ólöglegum lyfjum („fíkn“).

- Þú reykir.

- Þú hefur einhvern tíma átt í erfiðleikum með geðslag (þunglyndi, kvíða eða persónuleikaröskun) eða hefur verið í meðferð hjá geðlækni vegna annarra geðsjúkdóma.

Ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi einkennum á meðan þú tekur [heiti lyfs] gæti það verið merki um ávanabindingu eða fíkn.

- Þú þarft að taka lyfið lengur en læknirinn hefur ráðlagt

- Þú þarft að taka meira en ráðlagðan skammt

- Þú notar lyfið af öðrum ástæðum en samkvæmt ávísun er, t.d. „til að róa þig“ eða „hjálpa þér að sofa“

- Þú hefur gert ítrekaðar, árangurslausar tilraunir til að hætta eða ná stjórn á notkun lyfsins

- Þegar þú hættir að taka lyfið finnur þú fyrir vanlíðan og þér líður betur þegar þú tekur lyfið á ný („fráhvarseinkenni“)

Ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna skaltu hafa samband við lækinn til að ræða um hvaða meðferð henti þér best, þar á meðal hvenær rétt er að hætta töku lyfsins og hvernig hætta skuli töku lyfsins á öruggan hátt (Sjá kafla 3, Ef hætt er að nota [heiti lyfs]).

Varnaðarorð og varúðarreglur – Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun [heiti lyfs]:

Tilkynnt hefur verið um bráð útbreidd graftarútbrot (acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)) í tengslum við meðferð með [heiti lyfs]. Einkenni koma yfirleitt fram á

fyrstu 10 dögum meðferðar. Láttu lækinn vita ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg útbrot á húð eða flögnun húðar, blöðrumyndun og/eða sár í munni eftir töku [heiti lyfs] eða annarra ópíóíða. Hættu að nota [heiti lyfs] og leitaðu tafarlaust læknaðstoðar ef þú tekur eftir einhverju eftirtalinnu einkennum: blöðrur, útbreidd hreistruð húð eða gröftfylltir blettir ásamt hita.

[...]

Svefntengd öndunarröskun

[heiti lyfs] getur valdið svefntengdri öndunarröskun eins og kæfisvefni (öndunarhlé í svefni) og svefntengdum súrefnisskortum (minnkað magn súrefnis í blóði). Einkennin geta m.a. verið hlé á öndun í svefni, vaknað er að nóttu vegna mæði, erfiðleikar við að viðhalda svefni eða óhófleg dagsyfja. Ef þú eða annar tekur eftir þessum einkennum á að hafa samband við lækinn. Læknirinn gæti íhugað að minnka skammtinn.

[...]

Hafðu samband við lækinn ef þú finnur fyrir miklum verkjum í efri hluta kviðar sem hugsanlega leiða út í bakið, ógleði, uppköstum eða hita þar sem þetta gæti verið einkenni sem tengjast bólgu í brisi og gallvegakerfi.

Notkun annara lyfja samhliða [heiti lyfs]

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Mikill fjöldi lyfja getur milliverkað við morfínsúlfat stungulyf sem getur breytt verkun þeirra verulega. Þessi lyf eru meðal annars:

- **Gabapentin eða pregabalín til meðferðar við flogaveiki og verkjum vegna taugakvilla (taugaverkja)**

3. Hvernig nota á [heiti lyfs]

<Notið lyfið alltaf eins og læknirinn <eða lyfjafræðingur> hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá <lækninum> <eða> <lyfjafræðingi>.>

(Eftirfarandi setning á við um lyf sem innihalda morfín með viðurkenndum ábendingum um verkjameðferð)

Læknirinn mun ræða við þig áður en meðferð er hafin og reglulega meðan á meðferðinni stendur, um við hverju megi búast þegar þú notar [heiti lyfs], hvenær og hversu lengi þú þurfir að taka lyfið, hvenær þú eigir að hafa samband við lækinn og hvenær þú þurfir að hætta notkun lyfsins (sjá einnig, Ef hætt er að nota [heiti lyfs], í þessum kafla).

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að nota [heiti lyfs] og leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú verður var/vör við einhver af eftirfarandi einkennum:

Alvarleg húðviðbrögð með blöðrum, útbreidda húðflögnun, gröftfyllta bletti ásamt hita.

Þetta gæti verið ástand sem kallast bráð útbreidd graftarútbót (AGEP).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- **Kæfisvefn (öndunarhlé í svefni)**

Einkenni tengd bólgu í brisi og gallvegakerfi, t.d. miklir verkir í efri hluta kviðar sem hugsanlega leiða út í bakið, ógleði, uppköst eða hiti.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur júní 2023
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	6. ágúst 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	5. október 2023