

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione>
<delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per morfina, morfina/ciclizina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

- In considerazione dei dati disponibili sulla **pustolosi esantematica acuta generalizzata (*acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP)** derivati dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, inclusi alcuni casi con uno stretto rapporto temporale, un *dechallenge* positivo e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un rapporto causale tra morfina, morfina/ciclizina e AGEP sia quanto meno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale relative ai medicinali contenenti morfina, morfina/ciclizina devono essere modificate di conseguenza.
- In considerazione dei dati disponibili su **un aumento del rischio di depressione respiratoria in associazione al trattamento concomitante con gabapentin o pregabalin** derivati dalla letteratura e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un rapporto causale tra morfina, morfina/ciclizina e un aumento del rischio di depressione respiratoria in associazione al trattamento concomitante con gabapentin o pregabalin sia quanto meno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale relative ai medicinali contenenti morfina, morfina/ciclizina devono essere modificate di conseguenza.
- In considerazione dei dati disponibili sull'**apnea centrale nel sonno** derivati dalla letteratura e da segnalazioni spontanee inclusi alcuni casi con uno stretto rapporto temporale, un *dechallenge* e *rechallenge* positivi e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un rapporto causale tra morfina, morfina/ciclizina e apnea centrale nel sonno sia quanto meno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale relative ai medicinali contenenti morfina, morfina/ciclizina devono essere modificate di conseguenza.
- In considerazione dei dati disponibili su **pancreatite/spasmo dello sfintere di Oddi** derivati dalla letteratura e da segnalazioni spontanee inclusi alcuni casi con uno stretto rapporto temporale, un *dechallenge* e *rechallenge* positivi e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra morfina, morfina/ciclizina e pancreatite/spasmo dello sfintere di Oddi sia quanto meno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale relative ai medicinali contenenti morfina, morfina/ciclizina devono essere modificate di conseguenza.
- In considerazione delle segnalazioni riportate in letteratura e delle precedenti azioni intraprese per altri oppioidi, il PRAC ritiene che ulteriori informazioni riguardanti il **disturbo da uso di oppioidi (*opioid use disorder*, OUD)** debbano essere comunicate ai medici prescrittori e ai pazienti. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale relative ai medicinali contenenti morfina, morfina/ciclizina devono essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su morfina, morfina/ciclizina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> morfina, morfina/ciclizina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti morfina, morfina/ciclizina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Per i medicinali con indicazione per il trattamento del dolore:

- Paragrafo 4.2

Modo di somministrazione

...

Obiettivi e interruzione del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con [denominazione del medicinale], deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso e un piano per la conclusione del trattamento, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, deve essere previsto un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. Quando un paziente non necessita più della terapia con [denominazione del medicinale], può essere consigliabile ridurre la dose gradualmente per prevenire i sintomi di astinenza. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

Durata del trattamento

[Denominazione del medicinale] non deve essere usato più a lungo del necessario.

Per i medicinali con indicazione per la terapia sostitutiva:

- Paragrafo 4.2

Modo di somministrazione

...

Obiettivi e interruzione del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con [denominazione del medicinale], deve essere concordata insieme al paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso. Durante il trattamento, deve essere previsto un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. Quando un paziente non necessita più della terapia con [denominazione del medicinale], può essere consigliabile ridurre la dose gradualmente per prevenire i sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.4).

Durata del trattamento

[Denominazione del medicinale] non deve essere usato più a lungo del necessario.

Per tutti i medicinali:

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disturbi respiratori correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori correlati al sonno, tra cui l'apnea centrale nel sonno (*central sleep apnoea*, CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che manifestano CSA, si deve considerare la possibilità di ridurre la posologia totale degli oppioidi.

[...]

Reazioni avverse cutanee gravi (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

La pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che può essere potenzialmente letale o avere esito mortale, è stata segnalata in associazione al trattamento con morfina. La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro i primi 10 giorni di trattamento. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di AGEP e della necessità di consultare il medico nel caso in cui si manifestino.

Se compaiono segni e sintomi indicativi di queste reazioni cutanee, la morfina deve essere sospesa e deve essere considerato un trattamento alternativo.

[...]

Patologie epatobiliari

La morfina può causare disfunzione e spasmo dello sfintere di Oddi, determinando in tal modo un aumento della pressione intrabiliare e del rischio di sintomi a carico delle vie biliari e di pancreatite.

[...]

Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica possono svilupparsi in caso di somministrazione ripetuta di oppioidi come [denominazione del medicinale].

L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può provocare il disturbo da uso di oppioidi (OUD). Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di [denominazione del medicinale] può portare a un sovradosaggio e/o al decesso. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei consumatori di tabacco o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con [denominazione del medicinale] e durante il trattamento, devono essere concordati con il paziente gli obiettivi e un piano di sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve inoltre essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono essere avvisati di contattare il proprio medico.

I pazienti dovranno essere monitorati al fine di rilevare eventuali segni di comportamento di ricerca di sostanza d'abuso (ad esempio, richieste troppo precoci di rinnovi). Ciò include la revisione degli oppioidi concomitanti e dei farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione il consulto con uno specialista delle dipendenze.

- Paragrafo 4.5

Per i riassunti delle caratteristiche del prodotto che non contengono già il seguente testo sull'argomento, deve essere aggiunta l'interazione sotto riportata:

La morfina deve essere usata con cautela nei pazienti trattati in concomitanza con altri depressori del sistema nervoso centrale, inclusi sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, altri tranquillanti, miorilassanti, antipertensivi, **gabapentin o pregabalin** e alcol. In caso di assunzione di questi farmaci in associazione con le dosi abituali di morfina, possono verificarsi effetti di interazione che determinano depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda o coma.

- Paragrafo 4.8

Tabella delle reazioni avverse:

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, con frequenza non nota:

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi Patologie respiratorie, con frequenza non nota:

Sindrome di apnea centrale nel sonno

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi Patologie gastrointestinali, con frequenza non nota:

Pancreatite

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi Patologie epatobiliari, con frequenza non nota:

Spasmo dello sfintere di Oddi

I titolari delle autorizzazioni all'immissione le cui informazioni sul medicinale contengono già le suddette reazioni al paragrafo 4.8 devono mantenere la rispettiva frequenza calcolata.

Le informazioni seguenti devono essere aggiunte al sottoparagrafo c. Descrizione di reazioni avverse selezionate:

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Tolleranza, dipendenza

Questo medicinale contiene morfina, un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di oppioidi può rendere il medicinale meno efficace (ci si abitua ad esso, un fenomeno noto come tolleranza). L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può anche portare a dipendenza e abuso che possono provocare un sovradosaggio potenzialmente fatale. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con una dose più elevata e una durata d'uso prolungata.

La dipendenza può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale necessario o della frequenza con cui deve usarlo.

Il rischio di sviluppare dipendenza varia da persona a persona. Potrebbe avere un rischio maggiore di diventare dipendente da [denominazione del medicinale] se:

- lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali ("dipendenza");

- lei è un fumatore;

- lei ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali.

La comparsa di uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'uso di [denominazione del medicinale] potrebbe essere un'indicazione di dipendenza:

- ha la necessità di prendere il medicinale per un periodo più lungo di quello indicato dal medico;

- ha bisogno di assumere una dose superiore a quella raccomandata;

- usa il medicinale per ragioni diverse da quelle prescritte, ad esempio «per restare calmo» o «per favorire il sonno»;

- ha tentato più volte di interrompere o di controllare l'uso di questo medicinale, senza successo;

- quando interrompe il trattamento con il medicinale si sente male, e quando riprende a usarlo si sente meglio ("effetti da astinenza").

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per discutere il migliore percorso terapeutico per lei, compresi i casi in cui è opportuno interrompere il trattamento e come interromperlo in modo sicuro (vedere paragrafo 3 Se interrompe il trattamento con [denominazione del medicinale]).

Avvertenze e precauzioni – Faccia particolare attenzione con [denominazione del medicinale]:

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) è stata segnalata in associazione al trattamento con [denominazione del medicinale]. I sintomi si manifestano di solito entro i primi 10 giorni di trattamento. Informi il suo medico se ha sviluppato in passato gravi eruzioni cutanee o desquamazione della pelle, eruzione cutanea con vescicole e/o ulcere della bocca dopo aver assunto [denominazione del medicinale] o altri oppioidi. Interrompa l'uso di [denominazione del medicinale] e si rivolga immediatamente al medico se osserva uno qualsiasi dei seguenti sintomi: eruzione cutanea con vescicole, cute squamosa diffusa o macchie piene di pus insieme a febbre.

[...]

Disturbi respiratori correlati al sonno

[denominazione del medicinale] può causare disturbi respiratori correlati al sonno, quali apnea nel sonno (pause respiratorie durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (basso livello di ossigeno nel sangue). I sintomi possono includere pause respiratorie durante il sonno, risvegli notturni dovuti a mancanza di respiro, difficoltà a mantenere il sonno o sonnolenza eccessiva durante il giorno. Se lei o un'altra persona osserva questi sintomi, si rivolga al suo medico. Il medico può prendere in considerazione una riduzione della dose.

[...]

Si rivolga al suo medico se manifesta dolore intenso nella parte superiore dell'addome con possibile irradiazione alla schiena, nausea, vomito o febbre, poiché questi potrebbero essere sintomi associati a un'infezione del pancreas (pancreatite) e delle vie biliari.

Altri medicinali e [denominazione del medicinale]

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Molti farmaci possono interagire con morfina solfato preparazione iniettabile, con possibile alterazione significativa dei loro effetti. Questi farmaci includono:

- **Gabapentin o pregabalin per il trattamento dell'epilessia e del dolore dovuto a problemi ai nervi (dolore neuropatico)**

3. Come usare [denominazione del medicinale]

<Prenda> <Usi> questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico <o del farmacista>. Se ha dubbi consulti <il medico> <o> <il farmacista>.>

(La frase seguente si applica ai prodotti contenenti morfina con indicazione autorizzata per il trattamento del dolore)

Prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei cosa può aspettarsi dall'uso di [denominazione del medicinale], quando e per quanto tempo è necessario usarlo, quando rivolgersi al medico e quando è necessario interrompere il trattamento (vedere anche Se interrompe il trattamento con [denominazione del medicinale], in questo paragrafo).

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'uso di [denominazione del medicinale] e si rivolga immediatamente al medico se osserva uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Grave reazione cutanea con vescicole, cute squamosa diffusa, macchie contenenti pus insieme a febbre. Potrebbe trattarsi di una condizione denominata pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).

Altri possibili effetti indesiderati:

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- **Apnea nel sonno (pause respiratorie durante il sonno)**

Sintomi associati a infiammazione del pancreas (pancreatite) e delle vie biliari, ad esempio dolore intenso nella parte superiore dell'addome con possibile irradiazione alla schiena, nausea, vomito o febbre.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di giugno 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	06 agosto 2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	05 ottobre 2023