

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących morfiny i skojarzenia morfiny z cyklizyną, wnioski naukowe są następujące:

- Z uwagi na dostępne dane na temat **ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP)**, pochodzące z literatury fachowej i spontanicznych zgłoszeń, w tym w niektórych przypadkach bliski związek czasowy oraz ustąpienie działania niepożądanego po przerwaniu leczenia, a także ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy między stosowaniem morfiny lub skojarzenia morfiny z cyklizyną a występowaniem AGEP za co najmniej uzasadnioną możliwość. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających morfinę lub skojarzenie morfiny z cyklizyną należy odpowiednio zmienić.
- Z uwagi na dostępne dane pochodzące z literatury fachowej, dotyczące **zwiększenia ryzyka depresji układu oddechowego w przypadku jednoczesnego leczenia gabapentyną lub pregabaliną**, oraz ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy między stosowaniem morfiny lub skojarzenia morfiny z cyklizyną a zwiększeniem ryzyka depresji układu oddechowego podczas jednoczesnego leczenia gabapentyną lub pregabaliną za co najmniej uzasadnioną możliwość. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających morfinę, skojarzenie morfiny z cyklizyną należy odpowiednio zmienić.
- Z uwagi na dostępne dane na temat **ośrodkowego bezdechu sennego**, pochodzące z literatury fachowej i spontanicznych zgłoszeń, w tym w niektórych przypadkach bliski związek czasowy oraz ustąpienie działania niepożądanego po przerwaniu leczenia i nawrót po ponownym podaniu leku, a także ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy między stosowaniem morfiny lub skojarzenia morfiny z cyklizyną a występowaniem ośrodkowego bezdechu sennego za co najmniej uzasadnioną możliwość. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających morfinę, skojarzenie morfiny z cyklizyną należy odpowiednio zmienić.
- Z uwagi na dostępne dane na temat **zapalenia trzustki i skurczu zwieracza Oddiego**, pochodzące z literatury fachowej i spontanicznych zgłoszeń, w tym w niektórych przypadkach bliski związek czasowy oraz ustąpienie działania niepożądanego po przerwaniu leczenia i nawrót po ponownym podaniu leku, a także ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa związek przyczynowy między stosowaniem morfiny lub skojarzenia morfiny z cyklizyną a występowaniem zapalenia trzustki lub skurczu zwieracza Oddiego za co najmniej uzasadnioną możliwość. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających morfinę lub skojarzenie morfiny z cyklizyną należy odpowiednio zmienić.
- Ze względu na doniesienia w literaturze fachowej i wcześniejsze działania podjęte w odniesieniu do innych produktów opioidowych, komitet PRAC uważa, że należy przekazać lekarzom ordynującym i pacjentom dodatkowe informacje dotyczące **zaburzeń związanych z używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder)**. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających morfinę lub skojarzenie morfiny z cyklizyną należy odpowiednio zmienić.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących morfiny i skojarzenia morfiny z cyklizyną grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) morfinę i skojarzenie morfiny z cyklizyną pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną w ramach niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające morfinę i skojarzenie morfiny z cyklizyną są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane państwa członkowskie i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Dotyczy produktów wskazanych do stosowania w dolegliwościach bólowych

- Punkt 4.2

Sposób podawania

...

Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem [nazwa własna] należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. W trakcie leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić konieczność kontynuowania leczenia, rozważyć przerwanie leczenia i w razie konieczności zmodyfikować dawkowanie. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta produktem [nazwa własna], może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu zapobieżenia wystąpieniu objawów odstawiennych. Jeśli nie udaje się odpowiednio kontrolować nasilenia bólu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, rozwoju tolerancji i postępu choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować dłużej niż jest to konieczne.

Dotyczy produktów wskazanych do stosowania w terapii substytucyjnej

- Punkt 4.2

Sposób podawania

...

Cele leczenia i przerwanie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem [nazwa własna] należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia. W trakcie leczenia lekarz powinien często kontaktować się z pacjentem, aby ocenić konieczność kontynuowania leczenia, rozważyć przerwanie leczenia i w razie konieczności zmodyfikować dawkowanie. Jeśli nie jest już konieczne leczenie pacjenta produktem [nazwa własna], może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu zapobieżenia wystąpieniu objawów odstawiennych (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Produktu [nazwa własna] nie należy stosować dłużej niż jest to konieczne.

Dotyczy wszystkich produktów

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym ośrodkowy bezdech senny (CSA, ang. *central sleep apnoea*) i hipokseміę związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CSA, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

[...]

Cieężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*)

W związku z leczeniem morfiną notowano występowanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), która może stanowić zagrożenie życia lub prowadzić do zgonu. Większość tych reakcji występowała w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. Pacjenta należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych AGEP i doradzić, aby zgłosił się do lekarza, jeśli wystąpią u niego takie objawy.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na AGEP, należy natychmiast przerwać stosowanie morfiny i rozważyć inne leczenie.

[...]

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych

Morfina może powodować zaburzenia czynności wątroby i skurcz zwieracza Oddiego, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia w drogach żółciowych i ryzyka objawów dotyczących dróg żółciowych oraz zapalenia trzustki.

[...]

Zaburzenia związane z używaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

W wyniku wielokrotnego podawania opioidów, takich jak [nazwa własna], może rozwinąć się tolerancja oraz uzależnienie fizyczne i (lub) psychiczne.

Wielokrotne stosowanie produktu [nazwa własna] może prowadzić do wystąpienia zaburzeń związanych z używaniem opioidów (OUD, ang. *Opioid Use Disorder*). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu [nazwa własna] może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia spowodowane nadużywaniem substancji psychoaktywnych (w tym alkoholu), u osób używających obecnie wyrobów tytoniowych lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. z ciężką depresją, zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami osobowości).

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem [nazwa własna] należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan przerwania leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem i w

trakcie leczenia należy również informować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. Pacjentowi należy doradzić, aby zgłosił się do lekarza prowadzącego, jeśli takie objawy u niego wystąpią.

Konieczna jest obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z aktywnym poszukiwaniem leku (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnianie zapasu leku).

Postępowanie to obejmuje przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą od uzależnień.

- Punkt 4.5

Jeśli Charakterystyka Produktu Leczniczego nie zawiera jeszcze poniższego zapisu dotyczącego tego zagadnienia, należy dodać następującą informację o interakcjach:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania morfiny u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne środki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, w tym leki uspokajające lub nasenne, leki do znieczulenia ogólnego, fenotiazyny, inne leki uspokajające, leki rozluźniające mięśnie, przeciwnadciśnieniowe, **gabapentynę lub pregabaline** lub alkohol. Jeśli leki te są przyjmowane w połączeniu ze zwykłymi dawkami morfiny, mogą wystąpić interakcje powodujące depresję czynności układu oddechowego, hipotensję, głęboką sedację lub śpiączkę.

- Punkt 4.8

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”:

ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu oddechowego” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”:

zespół ośrodkowego bezdechu sennego

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia żołądka i jelit” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”:

zapalenie trzustki

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznana”:

skurcz zwieracza Oddiego

Podmioty odpowiedzialne, które już zamieściły wyżej wymienione działania niepożądane w punkcie 4.8 swojej ChPL, powinny zachować wyliczoną przez siebie częstość występowania.

W podpunkcie c. „Opis wybranych działań niepożądanych” należy dodać następujące informacje:

Uzależnienie od leku

Wielokrotne stosowanie produktu [nazwa własna] może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet stosowanego w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leku może się różnić w zależności od czynników ryzyka występujących u danego pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [nazwa własna]

Tolerancja, uzależnienie i nałogowe przyjmowanie

Ten lek zawiera morfinę, która jest lekiem opioidowym. Wielokrotne stosowanie opioidów może spowodować zmniejszenie skuteczności leku (pacjent przyzwyczaja się do niego, co jest znane jako zjawisko tolerancji na lek). Wielokrotne stosowanie leku [nazwa własna] może również prowadzić do uzależnienia, nadużywania i nałogowego przyjmowania, co może skutkować zagrażającym życiu przedawkowaniem. Ryzyko tych działań niepożądanych może wzrastać w miarę zwiększania dawki i wydłużania czasu stosowania.

Uzależnienie lub nałogowe przyjmowanie mogą wywołać u pacjenta uczucie utraty kontroli nad tym, ile leku należy przyjmować lub jak często należy przyjmować lek.

Ryzyko uzależnienia lub nałogowego przyjmowania różni się u poszczególnych osób. Ryzyko uzależnienia się od leku [nazwa własna] lub jego nałogowego przyjmowania może być większe, jeśli:

- pacjent lub jakikolwiek jego krewny kiedykolwiek nadużywał lub był uzależniony od alkoholu, leków wydawanych na receptę lub narkotyków („uzależnienie”);

- pacjent pali papierosy;

- u pacjenta występowały kiedykolwiek zaburzenia nastroju (depresja, zaburzenia lękowe lub zaburzenia osobowości) lub pacjent był leczony przez psychiatrę z powodu innych chorób psychicznych.

Jeśli podczas przyjmowania leku [nazwa własna] u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, może to wskazywać na uzależnienie lub nałogowe przyjmowanie:

- pacjent musi przyjmować ten lek przez czas dłuższy niż zalecony przez lekarza;

- pacjent musi przyjmować dawkę większą niż zalecana;

- pacjent stosuje ten lek z powodów innych niż te, z których lekarz mu go przepisał, na przykład „aby się uspokoić” lub „żeby móc zasnąć”;

- pacjent podejmował kilkakrotnie nieudane próby zaprzestania lub kontrolowania stosowania tego leku;

– po zaprzestaniu przyjmowania tego leku pacjent czuje się źle, a odczuwa poprawę samopoczucia, gdy ponownie przyjmuje lek („efekt odstawienia”).

Jeśli zauważy się którykolwiek z tych objawów, należy omówić z lekarzem najlepszą dla pacjenta strategię leczenia, w tym kiedy właściwe jest przerwanie leczenia i jak można je bezpiecznie zakończyć (patrz punkt 3 „Przerwanie przyjmowania leku [nazwa własna]”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek [nazwa własna]

W związku z leczeniem lekiem [nazwa własna] notowano występowanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP). Objawy zwykle występują w ciągu pierwszych 10 dni leczenia. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli po przyjęciu leku [nazwa własna] lub innych opioidów u pacjenta kiedykolwiek występowała ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, pojawiały się pęcherze i (lub) owrzodzenia w jamie ustnej. Należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna] i niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów: pojawienie się pęcherzy, rozległe łuszczenie się skóry lub ropne wykwyty z jednoczesną gorączką.

[...]

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Lek [nazwa własna] może powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, takie jak bezdech senny (przerwy w oddychaniu podczas snu) i hipoksemia związana ze snem (małe stężenie tlenu we krwi). Objawy te mogą obejmować momenty zatrzymania oddechu w trakcie snu, budzenie się w nocy z powodu duszności, trudności z utrzymaniem snu lub nadmierną senność w ciągu dnia. Należy zgłosić się do lekarza, jeśli pacjent lub inna osoba zauważą te objawy. Lekarz może rozważyć zmniejszenie dawki leku.

[...]

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią silne bóle w nadbrzuszu, które mogą promieniować do pleców, nudności, wymioty lub gorączka, ponieważ mogą to być objawy związane z zapaleniem trzustki i dróg żółciowych.

Lek [nazwa własna] a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Wiele leków może wchodzić w interakcje z siarczanem morfiny do wstrzykiwań, co może istotnie zmienić ich działanie. Do tych leków zalicza się:

- **Gabapentynę lub pregabalinę stosowane w leczeniu padaczki i bólu spowodowanego zaburzeniami układu nerwowego (ból neuropatyczny)**

3. Jak przyjmować lek [nazwa własna]

<Ten lek należy zawsze <przyjmować> <stosować> zgodnie z zaleceniami lekarza <lub farmaceuty>. W razie wątpliwości należy zwrócić się do <lekarza> <lub> <farmaceuty>.>

(Poniższe zdanie dotyczy produktów zawierających morfinę z zatwierdzonym wskazaniem do stosowania w leczeniu bólu)

Przed rozpoczęciem i regularnie w trakcie leczenia lekarz będzie omawiał z pacjentem, czego można spodziewać się po stosowaniu leku [nazwa własna], kiedy i jak długo należy go przyjmować, kiedy należy zgłosić się do lekarza i kiedy przerwać stosowanie leku (patrz także „Przerwanie przyjmowania leku [nazwa własna]” w tym punkcie).

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych objawów należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna] i natychmiast zgłosić się do lekarza:

Cieężka reakcja skórna z pojawieniem się pęcherzy, rozległe łuszczenie się skóry, ropne wykwity z jednoczesną gorączką. Może to być stan nazywany ostrą uogólnioną osutką krostkową (AGEP).

Inne możliwe działania niepożądane:

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- **Bezdech senny (momenty zatrzymania oddechu podczas snu)**
- **Objawy związane z zapaleniem trzustki i dróg żółciowych, np. silne bóle w nadbrzuszu, które mogą promieniować do pleców, nudności, wymioty lub gorączka.**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w czerwcu 2023 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	6. sierpnia 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	5. października 2023 r.