

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru morfină, morfină/ciclizină, concluziile științifice sunt următoarele:

- Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și din raportările spontane privind **pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA)**, care includ, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, o evoluție pozitivă la întreruperea administrării și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între morfină, morfină/ciclizină și PEGA reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produsele care conțin morfină, morfină/ciclizină trebuie modificate în consecință.
- Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind **riscul crescut de detresă respiratorie în cazul tratamentului concomitent cu gabapentină sau pregabalin** și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între morfină, morfină/ciclizină și riscul crescut de detresă respiratorie în cazul tratamentului concomitent cu gabapentină sau pregabalin reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produsele care conțin morfină, morfină/ciclizină trebuie modificate în consecință.
- Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și din raportările spontane privind **apneea în somn de tip central**, care includ, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, o evoluție pozitivă la întreruperea administrării și la reexpunere și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între morfină, morfină/ciclizină și apneea în somn de tip central reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produsele care conțin morfină, morfină/ciclizină trebuie modificate în consecință.
- Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate și raportările spontane, care includ privind **pancreatita/spasmul sfincterului Oddi**, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, o evoluție pozitivă la întreruperea administrării și la reexpunere și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între morfină, morfină/ciclizină și pancreatită/spasmul sfincterului Oddi este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produsele care conțin morfină, morfină/ciclizină trebuie modificate în consecință.
- Având în vedere raportările din literatura de specialitate și acțiunile întreprinse anterior pentru alte produse opioide, PRAC consideră că ar trebui comunicate medicilor prescriptori și pacienților informații suplimentare privind **tulburarea asociată consumului de opioide (TCO)**. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produsele care conțin morfină, morfină/ciclizină trebuie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru morfină, morfină/ciclizină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin morfină, morfină/ciclizină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt

autorizate în UE și alte medicamente care conțin morfină, morfină/ciclizină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Pentru produsele cu indicație referitoare la durere:

- Punctul 4.2

Mod de administrare

...

Obiectivele și întreruperea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului cu [denumirea produsului], trebuie convenite împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata și obiectivele tratamentului, precum și un plan de terminare a tratamentului, în conformitate cu ghidurile de gestionare a durerii. În timpul tratamentului, ar trebui să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, pentru a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta dozele, dacă este necesar. Când pacientul nu mai necesită terapia cu [denumirea produsului], se poate recomanda micșorarea treptată a dozei pentru a se preveni simptomele de sevraj. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii subiacente (vezi pct. 4.4).

Durata tratamentului

[Denumirea produsului] nu trebuie utilizat mai mult decât este necesar.

Pentru produsele cu indicație referitoare la substituție:

- Punctul 4.2

Mod de administrare

...

Obiectivele și întreruperea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului cu [denumirea produsului], trebuie convenită împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata tratamentului și obiectivele tratamentului. În timpul tratamentului, ar trebui să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, pentru a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta dozele, dacă este necesar. Când pacientul nu mai necesită terapia cu [denumirea produsului], se poate recomanda micșorarea treptată a dozei pentru a se preveni simptomele de sevraj. (vezi pct. 4.4).

Durata tratamentului

[Denumirea produsului] nu ar trebui utilizat mai mult decât este necesar.

Pentru toate produsele:

- Punctul 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări respiratorii în timpul somnului

Opioidul poate cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn de tip central (CSA) și hipoxemie legată de somn. Consumul de opioide crește riscul de CSA independent de doză. La pacienții care se confruntă cu CSA, luați în considerare reducerea dozei totale de opioide.

[...]

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA), care poate pune în pericol viața sau poate fi fatală, a fost raportată în asociere cu tratamentul cu morfină. Majoritatea acestor reacții au apărut în primele 10 zile de tratament. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele PEGA și trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu astfel de simptome.

În cazul în care apar semne și simptome care sugerează aceste reacții cutanate, ar trebui să se renunțe la morfină și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

[...]

Tulburări hepatobiliare

Morfina poate cauza disfuncția și spasmul sfincterului Oddi, crescând astfel presiunea intrabilară și riscul de simptome ale afecțiunilor tractului biliar și de pancreatită.

[...]

Tulburare asociată consumului de opioide (abuz și dependență)

Toleranța și dependența fizică și/sau psihologică se pot dezvolta după administrarea repetată de opioide, precum [denumirea produsului].

Utilizarea repetată a [denumirea produsului] poate duce la apariția tulburării asociate consumului de opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu opioide pot crește riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea greșită deliberată a [denumirea produsului] poate duce la supradoză și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (inclusiv tulburarea asociată consumului de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări psihice (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de începerea tratamentului cu [denumirea produsului] și în timpul tratamentului, obiectivele tratamentului și un plan de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat și cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții vor avea nevoie de monitorizare pentru a observa semne ale comportamentului specific dependentilor de anumite substanțe (de exemplu, dacă solicită prea devreme rezerve noi). Aceasta include evaluarea medicamentelor opioide și a medicamentelor psihoactive administrate concomitent (cum ar fi benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie avută în vedere consultarea unui specialist în dependență.

- Punctul 4.5

Pentru RCP-urile care nu conțin deja formularea de mai jos privind acest subiect, trebuie adăugată următoarea informație:

Morfina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care primesc concomitent alte depresoare ale sistemului nervos central, inclusiv sedative sau hipnotice, anestezice generale, fenotiazine, alte tranchilizante, relaxante musculare, antihipertensive, **gabapentină sau pregabalin** și alcool. Pot rezulta efecte interactive care duc la detresă respiratorie, hipotensiune, sedare profundă sau comă dacă aceste medicamente sunt luate în combinație cu dozele obișnuite de morfină.

- Punctul 4.8

Tabelul cu reacții adverse la medicament:

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în ASO la punctul „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” cu frecvență necunoscută:

Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în ASO la punctul „Tulburări de respirație” cu frecvență necunoscută:

Sindromul de apnee în somn de tip central

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în ASO la punctul „Tulburări gastro-intestinale” cu frecvență necunoscută:

Pancreatită

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în ASO la punctul „Tulburări hepatobiliare”, cu frecvență necunoscută:

Spasmul sfincterului Oddi

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață care au reacțiile adverse menționate mai sus deja incluse în informațiile referitoare la produs, punctul 4.8, trebuie să își mențină frecvența calculată.

Următoarele informații trebuie adăugate la punctul „c. Descrierea reacțiilor adverse selectate”:

Dependenta de medicamente

Utilizarea repetată a [denumirea produsului] poate duce la dependentă de medicament, chiar și în doze terapeutice. Riscul de dependentă de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doză și de durata tratamentului cu medicamente opioide (vezi pct. 4.4).

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte să luați [denumirea produsului]

Tolerantă, dependentă și adicție

Acest medicament conține morfină, care este un medicament opioid. Consumul repetat de opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (organismul se obișnuiește cu acesta, situație cunoscută sub denumirea de tolerantă). Utilizarea repetată a [denumirea produsului] poate duce, de asemenea, la dependentă, abuz și adicție, ceea ce poate duce la o supradoză care vă poate pune viața în pericol. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și a duratei mai lungi de utilizare.

Dependenta sau adicția vă poate face să simțiți că nu mai țineți sub control cantitatea de medicament pe care trebuie să o luați sau frecvența cu care trebuie să luați medicamentul.

Riscul de a deveni dependent variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent de [denumirea produsului] dacă:

- dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(tî) abuzat vreodată sau a(tî) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependentă”);

- sunteți fumător;

- ați avut vreodată probleme de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timpul administrării de [denumirea produsului], ar putea fi un semn că ați devenit dependent:

- trebuie să administrați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră;

- simțiți nevoia să luați mai mult decât doza recomandată;

- utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a rămâne calm” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”;

- ați încercat în mod repetat și fără succes să renunțați la acest medicament sau să controlați utilizarea acestuia;

- când încetați să luați medicamentul, vă simțiți rău și vă simțiți mai bine dacă îl luați din nou („efecte de sevraj”)

Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună cale de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv momentul potrivit pentru a opri tratamentul și modul în care trebuie oprit în siguranță (vezi punctul 3, Dacă încetați să utilizați [denumirea produsului]).

Atenționări și precauții – Aveți grijă deosebită când utilizați [denumirea produsului]:

Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu tratamentul cu [denumirea produsului]. Simptomele apar de obicei în primele 10 zile de tratament. Comunicați-i medicului dumneavoastră dacă v-au apărut vreodată erupții cutanate severe sau ați observat descuamarea pielii, bășici și/sau afte după ce ați luat [denumirea produsului] sau alte opioide. Opriți utilizarea [denumirea produsului] și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome: formare de bășici, descuamare generalizată a pielii sau punji cu puroi, însoțite de febră.

[...]

Tulburări respiratorii în timpul somnului

[denumirea produsului] poate cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, cum ar fi apneea în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie asociată somnului (nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezirea în timpul nopții din cauza dificultăților de respirație, dificultăți în a menține somnul neîntrerupt sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau o altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o reducere a dozei.

[...]

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă simțiți dureri severe la nivelul abdomenului superior care ar putea să radieze spre spate, greață, vărsături sau febră, deoarece acestea ar putea fi simptome asociate cu inflamația pancreasului (pancreatită) și a sistemului tractului biliar.

[Denumirea produsului] împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente.

Multe medicamente pot interacționa cu injecția cu sulfat de morfină, ceea ce le poate modifica semnificativ efectele. Printre aceste medicamente se numără:

- **Gabapentină sau pregabalina pentru tratarea epilepsiei și a durerii cauzate de probleme la nivelul nervilor (durere neuropatică)**

3. Cum să luați [denumirea produsului]

<Luați> <utilizați> <întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră <sau farmacistul>. Discutați cu <medicul dumneavoastră> <sau> <cu farmacistul> dacă nu sunteți sigur.>

(Următoarea propoziție se aplică pentru produsele care conțin morfină cu indicație autorizată pentru tratamentul durerii)

Înainte de începerea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre ceea ce vă puteți aștepta de la utilizarea [denumirea produsului], când și cât timp trebuie să îl luați, când să vă adresați medicului dumneavoastră, precum și când trebuie să opriți utilizarea (vezi, de asemenea, Dacă încetați să luați [denumirea produsului], din această secțiune).

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriți tratamentul cu [denumirea produsului] și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

Reacție cutanată severă cu formare de bășici, descuamare generalizată a pielii, punji cu puroi, însoțite de febră. Aceasta ar putea fi o afecțiune denumită pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA).

Alte reacții adverse posibile:

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- **Apnee în somn (pauze respiratorii în timpul somnului)**

Simptome asociate cu inflamația pancreasului (pancreatită) și a sistemului tractului biliar, de exemplu durere severă la nivelul abdomenului superior care poate să radieze spre spate, greață, vărsături sau febră.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iunie 2023
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	6.8.2023
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	5.10.2023