

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre morfín, morfín/cyklizín sú vedecké závery tieto:

- Vzhľadom na dostupné údaje o **akútnej generalizovanej exantematóznej pustulóze (AGEP)** z literatúry a spontánnych hlásení vrátane niektorých prípadov úzkej časovej súvislosti, pozitívneho vysadenia a vzhľadom na hodnoverný mechanizmus účinku výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi morfínom, morfínom/cyklizínom a AGEP prinajmenšom za primerane možný. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce morfín, morfín/cyklizín sa majú náležite upraviť.
- Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o **zvýšenom riziku respiračného útlmu pri súbežnej liečbe gabapentínom alebo pregabalínom** a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi morfínom, morfínom/cyklizínom a zvýšeným rizikom respiračného útlmu pri súbežnej liečbe gabapentínom alebo pregabalínom prinajmenšom za primerane možný. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce morfín, morfín/cyklizín sa majú náležite upraviť.
- Vzhľadom na dostupné údaje o **centrálnom spánkovom apnoe** z literatúry a spontánnych hlásení vrátane niektorých prípadov úzkej časovej súvislosti, pozitívneho vysadenia a opätovného nasadenia a vzhľadom na hodnoverný mechanizmus účinku výbor PRAC považuje príčinný vzťah medzi morfínom, morfínom/cyklizínom a centrálnym spánkovým apnoe prinajmenšom za primerane možný. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce morfín, morfín/cyklizín sa majú náležite upraviť.
- Vzhľadom na dostupné údaje o **pankreatitíde/spazme Oddiho zvierača** z literatúry a spontánnych hlásení vrátane niektorých prípadov úzkej časovej súvislosti, pozitívneho vysadenia a opätovného nasadenia a vzhľadom na hodnoverný mechanizmus účinku výbor PRAC považuje kauzálny vzťah medzi morfínom, morfínom/cyklizínom a pankreatitídou/spazmom Oddiho zvierača prinajmenšom za primerane možný. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce morfín, morfín/cyklizín sa majú náležite upraviť.
- Vzhľadom na správy z literatúry a predchádzajúce opatrenia prijaté v súvislosti s inými opioidnými liekmi sa výbor PRAC domnieva, že lekárom predpisujúcim liek a pacientom majú byť oznámené ďalšie informácie o **poruche užívania opioidov (OUD)**. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce morfín, morfín/cyklizín sa majú náležite upraviť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre morfín a morfín/cyklizín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) morfín a morfín/cyklizín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj v prípade ďalších liekov obsahujúcich morfín a morfín/cyklizín, ktoré sú v súčasnosti registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

V prípade liekov s indikáciou bolesti:

- Časť 4.2

Spôsob podávania

...

Ciele liečby a prerušenie liečby

Pred začatím liečby [názov lieku] sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby a cieľov liečby a plán ukončenia liečby, v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť medzi lekárom a pacientom častý kontakt s cieľom zhodnotiť potrebu pokračujúcej liečby, zvážiť jej prerušenie a v prípade potreby upraviť dávkovanie. Ak pacient už nepotrebuje liečbu [názov lieku], môže byť vhodné postupné znižovanie dávky, aby sa predišlo symptómom z vysadenia. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, znášateľnosti a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Trvanie liečby

[Názov lieku] sa nemá používať dlhšie, ako je nevyhnutné.

Pre lieky so substitučnou indikáciou:

- Časť 4.2

Spôsob podávania

...

Ciele liečby a prerušenie liečby

Pred začatím liečby [názov lieku] sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane jej trvania a cieľov. Počas liečby má byť medzi lekárom a pacientom častý kontakt s cieľom vyhodnotiť potrebu pokračujúcej liečby, zvážiť jej prerušenie a v prípade potreby upraviť dávkovanie. Ak pacient už nepotrebuje liečbu [názov lieku], môže byť vhodné postupné znižovanie dávky, aby sa predišlo príznakom z vysadenia (pozri časť 4.4).

Trvanie liečby

[Názov lieku] sa nemá používať dlhšie, ako je nevyhnutné.

Pre všetky lieky:

- Časť 4.4

Má sa pridať toto upozornenie:

Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálneho spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Používanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

[...]

Závažné nežiaduce kožné reakcie (SCAR)

V súvislosti s liečbou morfinom bola hlásená akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), ktorá môže byť život ohrozujúca alebo smrteľná. Väčšina týchto reakcií sa vyskytla počas prvých 10 dní liečby. Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch AGEP a poučiť ich, aby v prípade výskytu takýchto príznakov vyhľadali lekársku pomoc.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto kožné reakcie, morfin sa má vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

[...]

Poruchy pečene a žlčových ciest

Morfin môže spôsobiť dysfunkciu a spazmus Oddiho zvierača, čím sa zvýši intrabiliárny tlak a zvýši sa riziko príznakov žlčových ciest a pankreatitídy.

[...]

Porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je napríklad [názov lieku], sa môže rozvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť.

Opakované používanie [názov lieku] môže viesť k poruche používania opioidov (Opioid Use Disorder, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne používanie [názov lieku] môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s poruchami užívania látok (vrátane poruchy užívania alkoholu) v osobnej alebo rodinnej anamnéze (rodičia alebo súrodenci), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia (napr. závažnou depresiou, úzkosťou a poruchami osobnosti) v osobnej anamnéze.

Pred začatím liečby [názov lieku] a počas liečby sa s pacientom majú dohodnúť ciele liečby a plán jej ukončenia (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas liečby má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy objavia, pacientov treba informovať, aby sa obrátili na svojho lekára.

U pacientov je potrebné, aby sa sledovali prejavy správania s cieľom získať liek (napr. príliš skoré žiadosti o predpísanie lieku). To zahŕňa kontrolu súbežného používania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu so špecialistom na závislosti.

- Časť 4.5

V súhrnoch charakteristických vlastností lieku, ktoré ešte neobsahujú ďalej uvedené znenie o tejto téme, sa má pridať táto interakcia:

Morfín sa má používať opatrne u pacientov, ktorí súbežne dostávajú iné látky tlmiace centrálnu nervovú sústavu vrátane sedatív alebo hypnotík, všeobecných anestetík, fenotiazínov, iných sedatív, svalových relaxantov, antihypertenzív, **gabapentínu alebo pregabalínu** a alkoholu. Interaktívne účinky vedúce k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbkej sedácii alebo kóme môžu nastať, ak sa tieto lieky užívajú v kombinácii s obvyklými dávkami morfínu.

- Časť 4.8

Tabuľka nežiaducich účinkov lieku:

Do triedy orgánových systémov Poruchy kože a podkožného tkaniva sa má doplniť táto nežiaduca reakcia s neznámou frekvenciou:

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

Do triedy orgánových systémov Poruchy dýchacej sústavy sa má doplniť táto nežiaduca reakcia s neznámou frekvenciou:

Syndróm centrálného spánkového apnoe

Do triedy orgánových systémov Poruchy gastrointestinálneho traktu sa má doplniť táto nežiaduca reakcia s neznámou frekvenciou:

Pankreatitída

Do triedy orgánových systémov Poruchy pečene a žlčových ciest sa má pridať táto nežiaduca reakcia s neznámou frekvenciou:

Spazmus Oddiho zverača

Ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh už uvedené nežiaduce reakcie uviedli v informáciách o lieku v časti 4.8, majú zachovať vypočítanú frekvenciu.

Do pododdielu c) Opis vybraných nežiaducich účinkov sa majú doplniť tieto informácie:

Drogová závislosť

Opakované použitie [názov lieku] môže viesť k závislosti o lieku dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko závislosti od lieku sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Tolerancia, návyk a závislosť

Tento liek obsahuje morfín, ktorý je opioidným liekom. Opakované používanie opioidov môže viesť k zníženiu účinnosti lieku (zvyknete si naň, čo je známe ako tolerancia). Opakované použitie [názov lieku] môže taktiež viesť k závislosti a zneužívaniu, čo môže mať za následok život ohrozujúcemu predávkovanie. Riziko týchto vedľajších účinkov sa môže zvýšiť pri vyššej dávke a dlhšom trvaní používania.

Návyk alebo závislosť môžu vyvolať pocit, že už nemáte kontrolu nad tým, koľko lieku potrebujete užívať, alebo ako často ho musíte užívať.

Riziko vzniku návyku alebo závislosti sa medzi jednotlivými osobami líši. Vyššie riziko vzniku návyku alebo závislosti od [názov lieku] môžete mať, ak:

- ste vy alebo niekto z vašej rodiny niekedy zneužíval alebo bol závislý od alkoholu, liekov na predpis alebo nelegálnych drog („závislosť“).

- ste fajčiar.

- ste niekedy mali problémy s náladou (depresia, úzkosť alebo porucha osobnosti) alebo ste boli liečení psychiatrom pre iné duševné choroby.

Ak si počas užívania [názov lieku] všimnete niektorý z nasledujúcich prejavov, mohol by to byť signál, že ste sa stali závislým:

- liek musíte užívať dlhšie, ako vám odporučil váš lekár

- musíte užívať viac, ako je odporúčaná dávka

- liek užívate z iných dôvodov, než ako bolo predpísané, napríklad „na upokojenie“ alebo „na spanie“

- opakovane ste sa neúspešne pokúsili prestať liek užívať alebo kontrolovať jeho užívanie

- keď prestanete liek užívať, necítite sa dobre a po opakovanom užití lieku sa cítite lepšie (tzv. abstinenčné účinky)

Ak spozorujete niektorý z týchto prejavov, poraďte sa so svojím lekárom o tom, ktorý spôsob liečby je pre vás najlepší, vrátane toho, kedy je vhodné ukončiť liečbu a ako to urobiť bezpečne (pozri časť 3, Ak prestanete užívať [názov lieku]).

Upozornenia a opatrenia – Budte zvlášť opatrní pri lieku <názov lieku>:

V súvislosti s liečbou [názov lieku] bola hlásená akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Príznaky sa zvyčajne vyskytujú počas prvých 10 dní liečby. Ak sa u vás

niekedy po užití [názov lieku] alebo iných opioidov objavila závažná kožná vyrážka alebo olupovanie kože, pľuzgiere a/alebo vredy v ústach, povedzte to svojmu lekárovi. Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, prestaňte užívať [názov lieku] a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc: pľuzgiere, rozsiahla šupinatá koža alebo hnisavé vriedky sprevádzané horúčkou.

[...]

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

[názov lieku] môže spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, ako je spánkové apnoe (prestávky v dýchaní počas spánku) a hypoxémia súvisiaca so spánkom (nízka hladina kyslíka v krvi). Tieto príznaky môžu zahŕňať prestávky v dýchaní počas spánku, nočné budenie z dôvodu dýchavičnosti, ťažkosti s udržaním spánku alebo nadmernú ospalosť počas dňa. Ak vy alebo iná osoba spozorujete tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie dávky.

[...]

Ak sa u vás vyskytne závažná bolesť v hornej časti brucha, ktorá môže vyžarovať do chrbta, nevoľnosť (nauzea), vracanie alebo horúčka, pretože to môžu byť príznaky súvisiace so zápalom pankreasu (pankreatitída) a so systémom žlčových ciest, obráťte sa na svojho lekára.

Iné lieky a liek [názov lieku]

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V prípade injekčne podávaného morfín-sulfátu môže dôjsť k interakcii s veľkým počtom liekov, čo môže významne zmeniť ich účinky. Tieto lieky zahŕňajú:

- **gabapentín alebo pregabalín na liečbu epilepsie a bolesti v dôsledku nervových problémov (neuropatická bolesť)**

3. Ako užívať liek [názov lieku]

<Vždy <užívajte> <používajte> tento liek presne tak, ako vám povedal váš <lekár> <, > <alebo> <lekárnik>. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho <lekára> <alebo> <lekárnika>.>

(Pre lieky obsahujúce morfín s povolenou indikáciou na liečbu bolesti sa použije táto veta)

Pred začatím liečby a pravidelne počas liečby sa váš lekár s vami porozpráva o tom, čo môžete očakávať od používania [názov lieku], kedy a ako dlho ho musíte užívať, kedy sa treba obrátiť na svojho lekára a kedy liečbu treba zastaviť (pozri tiež Ak prestanete užívať [názov lieku], v tejto časti).

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, prestaňte užívať liek [názov lieku] a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

závažná kožná reakcia s pl'uzgiermi, rozsiahla šupinatá koža alebo hnisavé vriedky sprevádzané horúčkou. Mohlo by ísť o ochorenie, ktoré sa nazýva akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP).

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- **Spánkové apnoe (prestávky v dýchaní počas spánku)**

Príznaky súvisiace so zápalom pankreasu (pankreatitída) a so systémom žlčových ciest, napr. závažná bolesť v hornej časti brucha, ktorá môže vyžarovať do chrbta, nevoľnosť (nauzea), vracanie alebo horúčka.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júni 2023
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	6. augusta 2023
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	5. októbra 2023