

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za morfin, morfin/ciklizin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

- Na podlagi razpoložljivih podatkov o **akutni generalizirani eksantematski pustulozi (AGEP)** iz literature in spontaninih poročil, ki v nekaterih primerih vključujejo tesno časovno povezavo, izboljšanje po prekinutvi zdravljenja in verjeten mehanizem delovanja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med morfinom, morfinom/ciklazinom in AGEP vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo morfin, morfin/ciklazin, ustrezno spremeniti.
- Na podlagi razpoložljivih literaturnih podatkov o **povečanem tveganju za respiratorno depresijo ob sočasnem zdravljenju z gabapentinom ali pregabalinom** in ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med morfinom, morfinom/ciklazinom in povečanim tveganjem za respiratorno depresijo ob sočasnem zdravljenju z gabapentinom ali pregabalinom vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo morfin, morfin/ciklazin, ustrezno spremeniti.
- Na podlagi razpoložljivih podatkov o **osrednji apneji v spanju** iz literature in spontaninih poročil, vključno z nekaterimi primeri tesne časovne povezave, izboljšanja po prekinutvi zdravljenja in ponovnega pojava, ter ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med morfinom, morfinom/ciklizinom in centralno apnejo v spanju vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo morfin, morfin/ciklazin, ustrezno spremeniti.
- Glede na razpoložljive podatke o **pankreatitisu/spazmu Oddijevega sfinktra** iz literature in spontaninih poročil, vključno tudi z nekaterimi primeri tesne časovne povezave, izboljšanja po prekinutvi zdravljenja in ponovnega pojava, ter ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med morfinom, morfinom/ciklazinom in pankreatitisom/spazmom Oddijevega sfinktra vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo morfin, morfin/ciklazin, ustrezno spremeniti.
- Glede na literaturne podatke in predhodne ukrepe, sprejete za druga opioidna zdravila, odbor PRAC meni, da je treba zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, in bolnikom sporočiti dodatne informacije o **motnji uporabe opioidov**. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo morfin, morfin/ciklazin, ustrezno spremeniti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za morfin, morfin/ciklizin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) morfin, morfin/ciklizin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo morfin, morfin/ciklizin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Za zdravila z indikacijo bolečine:

- Poglavlje 4.2

Način uporabe

...

Cilji zdravljenja in prekinitev

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, ki vključuje trajanje zdravljenja in cilje zdravljenja. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljnjem zdravljenju, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Pri bolniku, ki ne potrebuje več zdravljenja z zdravilom [ime zdravila], je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. Če ni ustreznega nadzora nad bolečino, je treba razmisliti o možnosti hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja

Zdravilo [ime zdravila] se ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno.

Za zdravila z nadomestno indikacijo:

- Poglavlje 4.2

Način uporabe

...

Cilji zdravljenja in prekinitev

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, ki vključuje trajanje zdravljenja in cilje zdravljenja. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljnjem zdravljenju, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Pri bolniku, ki ne potrebuje več zdravljenja z zdravilom [ime zdravila], je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. (glejte poglavje 4.4)

Trajanje zdravljenja

Zdravilo [ime zdravila] se ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno.

Za vsa zdravila:

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Težave z dihanjem, povezane s spanjem

Opioidi lahko povzročajo težave z dihanjem, povezane s spanjem, vključno s centralno apnejo v spanju in hipoksimijo, povezano s spanjem. Uporaba opioidov povečuje tveganje za centralno apnejo v spanju na način, ki je odvisen od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo centralno apnejo v spanju, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

[...]

Hudi kožni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z morfinom so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP), ki je lahko smrtno nevarna ali smrtna. Večina teh neželenih učinkov se je pojavila v prvih 10 dneh zdravljenja. Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih AGEP ter jim svetovati, naj poiščejo zdravniško oskrbo, če se pri njih pojavijo taki simptomi.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te kožne neželene učinke, je treba zdravljenje z morfinom prekiniti in razmisliti o drugem zdravljenju.

[...]

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Morfin lahko povzroči disfunkcijo in spazem Oddijevega sfinktra in s tem zviša tlak v žolčniku ter poveča tveganje za simptome težav v žolčniku in pankreatitis.

[...]

Motnja, povezana z uporabo opioidov (zloraba in odvisnost)

Po ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je zdravilo [ime zdravila], se lahko razvijejo toleranca ter fizična in/ali psihološka odvisnost.

Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko povzroči motnjo zaradi uživanja opioidov. Z večjim odmerkom in daljšim trajanjem zdravljenja z opioidi se lahko poveča tveganje za nastanek motnje zaradi uživanja opioidov. Zaradi zlorabe ali namerne zlorabe zdravila [ime zdravila] lahko pride do prevelikega odmerjanja in/ali smrti. Tveganje za razvoj motnje zaradi uporabe opioidov je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali sorojenci) motenj zaradi uporabe snovi (vključno z motnjami zaradi uporabe alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih duševnih motenj (npr. velike depresije, anksioznosti in osebnostnih motenj).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom [ime zdravila] in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljnih zdravljenja in načrtu za prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred in med zdravljenjem je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki motnje

zaradi uživanja opioidov. Če se pojavijo ti znaki, je treba bolnikom svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom.

Bolnike je treba spremljati glede znakov odvisnosti (npr. prezgodnje želje po ponovnem odmerku). To vključuje preverjanje sočasnega jemanja opioidov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi motnje zaradi uživanja opioidov je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

- Poglavlje 4.5

Za povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki še ne vsebujejo spodnjega besedila o tej temi, je treba dodati naslednje medsebojno delovanje, kot sledi:

Morfin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druge depresorje centralnega živčnega sistema, vključno s sedativi ali hipnotiki, splošnimi anestetiki, fenotiazini, drugimi pomirjevali, mišičnimi relaksanti, antihipertenzivi, **gabapentinom ali pregabalinom** in alkoholom. Če se ta zdravila jemljejo v kombinaciji z običajnimi odmerki morfina, lahko pride do medsebojnih učinkov, ki povzročijo respiratorno depresijo, hipotenzijo, globoko sedacijo ali komo.

- Poglavlje 4.8

Preglednica neželenih učinkov

Organskemu sistemu „Bolezni kože in podkožja“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)

Organskemu sistemu „Bolezni dihal“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

Sindrom centralne apneje v spanju

Organskemu sistemu „Bolezni prebavnega trakta“ je treba dodati naslednja neželena učinka z neznano pogostnostjo:

Pankreatitis

Organskemu sistemu „Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov“ je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

Spazem Oddijevega sfinktra

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom z zgoraj navedenimi neželenimi učinki, ki so že vključeni v poglavje 4.8 informacij o zdravilu, morajo ohraniti izračunano pogostnost.

V pododdelek c. Opis izbranih neželenih učinkov je treba dodati naslednji opis izbranih neželenih učinkov zdravila:

Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča se uporaba zdravila [ime zdravila] lahko, tudi pri terapevtskih odmerkih, povzroči odvisnost od zdravila. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove dejavnike tveganja, odmerjanje in trajanje zdravljenja z opioidi (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Toleranca, odvisnost in zasvojenost

To zdravilo vsebuje morfin, ki je opioidno zdravilo. Ponavljajoča se uporaba opioidov lahko povzroči, da zdravilo postane manj učinkovito (nanj se navadite, kar se imenuje toleranca). Ponavljajoča se uporaba zdravila <ime zdravila> lahko povzroči tudi odvisnost, zlorabo in zasvojenost, kar lahko povzroči smrtno nevarno preveliko odmerjanje. Tveganje za te neželene učinke se z večjim odmerkom in daljšim trajanjem uporabe lahko poveča.

Odvisnost ali zasvojenost lahko povzročita, da ne morete več nadzorovati količine zdravila, ki ga potrebujete, ali kako pogosto ga morate uporabljati.

Tveganje za odvisnost ali zasvojenost se razlikuje od osebe do osebe. Tveganje za odvisnost ali zasvojenost z zdravilom [ime zdravila] je lahko večje, če:

- ste vi ali kdo v vaši družini kdaj koli zlorabljali alkohol, zdravila na recept ali nezakonita zdravila oziroma ste bili od njih odvisni („zasvojenost“);

- ste kadilec;

- če ste kdaj koli imeli motnje razpoloženja (depresijo, tesnobo ali osebnostno motnjo) ali ste se zdravili pri psihiatru zaradi drugih duševnih bolezni.

Če med jemanjem zdravila [ime zdravila] opazite katerega koli od naslednjih znakov, bi to lahko bil znak, da ste postali odvisni od zdravila ali zasvojeni z njim:

- zdravilo morate jemati dlje, kot vam je svetoval zdravnik;

- jemati morate večji odmerek od priporočenega;

- zdravilo uporabljate iz razlogov, ki niso predpisani, na primer „da ostanete mirni“ ali „kot pomoč pri spanju“;

- večkrat ste neuspešno poskusili prekiniti ali nadzorovati uporabo tega zdravila;

- ko prenehate jemati zdravilo, se ne počutite dobro, ko zdravilo ponovno uporabite, se počutite bolje („odtegnitveni učinki“).

Če opazite katerega koli od teh znakov, se posvetujte z zdravnikom o najboljši poti zdravljenja za vas, vključno s tem, kdaj je primerno prenehati zdravljenje in kako varno prenehati zdravljenje (glejte poglavje 3, Če prenehate jemati zdravilo [ime zdravila]).

Opozorila in previdnostni ukrepi – Pri uporabi zdravila <ime zdravila> bodite posebej previdni:

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom [ime zdravila] so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP). Simptomi se običajno pojavijo v prvih 10 dneh zdravljenja. Obvestite zdravnika, če so se vam po jemanju zdravila [ime zdravila] ali drugih opioidov kdaj pojavili hudi kožni izpuščaji ali luščenje kože, mehurji na koži in/ali razjede v ustih. Prenehajte uporabljati zdravilo [ime zdravila] in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov: mehurček, močno razširjeno luskasto kožo ali gnojne madeže skupaj s povišano telesno temperaturo.

[...]

Težave z dihanjem, povezane s spanjem

Zdravilo [ime zdravila] lahko povzroči težave z dihanjem, povezane s spanjem, kot sta apneja v spanju (prekinitve dihanja med spanjem) in hipoksimija, povezana s spanjem (nizka raven kisika v krvi). Simptomi lahko vključujejo prekinitve dihanja med spanjem, nočno prebujanje zaradi kratke sape, težave pri ohranjanju spanja ali prekomerno zaspanost čez dan. Če vi ali druga oseba opazite te simptome, se posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik lahko razmisli o zmanjšanju odmerka.

[...]

Če se pri vas pojavi huda bolečina v zgornjem delu trebuha, ki lahko prehaja v hrbet, siljenje na bruhanje (navzeja), bruhanje ali povišana telesna temperatura, se posvetujte z zdravnikom, saj so to lahko simptomi, povezani z vnetjem trebušne slinavke (pankreatitis) in žolčnega sistema.

Druga zdravila in zdravilo [ime zdravila]

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Veliko število zdravil lahko medsebojno deluje ob injiciranju morfijevega sulfata, kar lahko pomembno spremeni njihove učinke. Ta zdravila vključujejo:

- **gabapentin ali pregabalin za zdravljenje epilepsije in bolečine zaradi težav z živci (nevropatska bolečina)**

3. Kako jemati zdravilo <ime zdravila>

<Pri <jemanju> <uporabi> tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika <ali farmacevta>.>
Če ste negotovi, se posvetujte <z> <zdravnikom> <ali> <farmacevtom>.

(Naslednji stavek se uporablja za zdravila, ki vsebujejo morfin in imajo odobreno indikacijo za zdravljenje bolečine)

Pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem se bo zdravnik z vami pogovarjal o tem, kaj lahko pričakujete od uporabe zdravila [ime zdravila], kdaj in kako dolgo ga morate jemati, kdaj se obrnite na zdravnika in kdaj morate z zdravljenjem prenehati (glejte tudi poglavje Če prenehate jemati zdravilo [ime zdravila] v tem oddelku).

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati zdravilo [ime zdravila] in takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

Huda kožna reakcija z mehurjasto, razširjeno luskasto kožo, gnojnimi lisami ter povišano telesno temperaturo. To je lahko stanje, imenovano akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP).

Drugi možni neželeni učinki:

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Apneja v spanju (prekinitve dihanja med spanjem)

Simptomi, povezani z vnetjem trebušne slinavke (pankreatitis) in žolčnega sistema, npr. hude bolečine v zgornjem delu trebuha, ki lahko prehajajo v hrbtenico, siljenje na bruhanje (navzeja), bruhanje ali povišana telesna temperatura.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2023
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	6. avgust 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	5. oktober 2023