

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) morfinu, morfinu/cyklizinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

- Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se **akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP)** z literatury a spontánních hlášení, včetně některých případů s úzkou časovou souvislostí, s pozitivní dechallenge, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi morfinem, morfinem/cyklizinem a AGEP přinejmenším za možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících morfin, morfin/cyklizin mají být provedeny odpovídající změny.
- Vzhledem k dostupným literárním údajům týkajícím se **zvýšeného rizika respirační deprese při souběžné léčbě gabapentinem nebo pregabalinem** a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi morfinem, morfinem/cyklizinem a zvýšeným rizikem respirační deprese při souběžné léčbě gabapentinem nebo pregabalinem přinejmenším za možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících morfin, morfin/cyklizin mají být provedeny odpovídající změny.
- Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se **centrální spánkové apnoe** z literatury a spontánních hlášení, včetně některých případů s úzkou časovou souvislostí, s pozitivní dechallenge a rechallenge, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi morfinem, morfinem/cyklizinem a centrální spánkovou apnoí přinejmenším za možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících morfin, morfin/cyklizin mají být provedeny odpovídající změny.
- Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se **pankreatitidy / spazmu Oddiho svěrače** z literatury a spontánních hlášení, včetně některých případů s úzkou časovou souvislostí, s pozitivní dechallenge a rechallenge, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi morfinem, morfinem/cyklizinem a pankreatitidou / spazmem Oddiho svěrače přinejmenším za možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících morfin, morfin/cyklizin mají být provedeny odpovídající změny.
- Vzhledem ke zprávám z literatury a předchozím opatřením přijatým u jiných přípravků obsahujících opioidy se výbor PRAC domnívá, že předepisujícím lékařům a pacientům je třeba poskytnout další informace týkající se **poruchy z užívání opioidů (OUD)**. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících morfin, morfin/cyklizin mají být provedeny odpovídající změny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se morfinu, morfinu/cyklizinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících morfin, morfin/cyklizin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem morfinu, morfinu/cyklizinu nebo jsou takové přípravky předmětem

budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé / držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

Pro přípravky s indikací léčba bolesti:

- Bod 4.2

Způsob podání

...

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] je třeba se s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby, v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit ukončení léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud u pacienta již léčba přípravkem [název přípravku] není nutná, doporučuje se dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinenčním příznakům. Pokud není k dispozici adekvátní kontrola bolesti, má se zvážit možnost hyperalgezie, tolerance a progresu primárního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby

Přípravek [název přípravku] se nemá používat déle, než je nezbytné.

Pro přípravky s indikací substituční léčba:

- Bod 4.2

Způsob podání

...

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] je třeba se s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit ukončení léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud u pacienta již léčba přípravkem [název přípravku] není nutná, doporučuje se dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinenčním příznakům (viz bod 4.4).

Délka léčby

Přípravek [název přípravku] se nemá používat déle, než je nezbytné.

Pro všechny přípravky:

- Bod 4.4

Je třeba doplnit toto upozornění:

Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

[...]

Závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

V souvislosti s léčbou morfinem byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), která může být život ohrožující či fatální. Většina kožních nežádoucích účinků se vyskytla během prvních 10 dnů léčby. Pacienti mají být informováni o symptomech AGEP a musí být poučeni, aby v případě, že se u nich tyto příznaky objeví, vyhledali lékařskou pomoc.

Jestliže se objeví symptomy naznačující tyto kožní nežádoucí účinky, je nutné morfin vysadit a zvážit alternativní léčbu.

[...]

Poruchy jater a žlučových cest

Morfin může způsobit dysfunkci a spasmus Oddiho svěrače, a tím zvýšit intrabiliární tlak a zvýšit riziko vzniku symptomů žlučových cest a pankreatitidy.

[...]

Porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek [název přípravku], se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované užívání přípravku [název přípravku] může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku [název přípravku] může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodice nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem [název přípravku] a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a symptomech OUD. Pokud se tyto symptomy objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje kontrolu současně podávaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se symptomy OUD je nutno zvážit poradu s adiktologem.

- Bod 4.5

Do souhrnů údajů o přípravku, které dosud neobsahují uvedené znění o této otázce, je třeba doplnit tuto interakci:

Morfin je třeba používat s opatrností u pacientů, kteří souběžně užívají jiné přípravky tlumící centrální nervový systém, včetně sedativ nebo hypnotik, celková anestetika, fenothiaziny, jiné trankvilizéry, myorelaxancia, antihypertenziva, **gabapentin nebo pregabalin** a alkohol. Jsou-li tyto léčivé přípravky užívány v kombinaci s obvyklými dávkami morfinu, mohou se objevit interaktivní účinky vedoucí k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci nebo kómatu.

- Bod 4.8

Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáň“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“:

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

Do třídy orgánových systémů „Respirační poruchy“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“:

Syndrom centrální spánkové apnoe

Do třídy orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“:

Pankreatitida

Do třídy orgánových systémů „Poruchy jater a žlučových cest“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“:

Spasmus Oddiho svěrače

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků s výše uvedenými nežádoucími účinky, které již byly uvedeny v informaci o přípravku v bodě 4.8, mají zachovat vypočtenou frekvenci.

Do odstavce c „Popis vybraných nežádoucích účinků“ je třeba doplnit tyto informace:

Závislost na léku

Opakované používání přípravku [název přípravku] může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Tolerance a závislost

Tento léčivý přípravek obsahuje morfin, což je opioid. Opakované užívání opioidů může vést ke snížené účinnosti (můžete si na něj zvyknout, což se nazývá tolerance). Opakované užívání přípravku [název přípravku] může vést také k závislosti a zneužívání a následně k život ohrožujícímu předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvýšit při vyšší dávce a delší době užívání.

Závislost může vést k tomu, že již nedokážete kontrolovat množství léčivého přípravku, který potřebujete užívat, nebo jak často jej musíte užívat.

Riziko vzniku závislosti se u jednotlivých osob liší. Vyšší riziko vzniku závislosti na přípravku [název přípravku] můžete mít, pokud:

- Jste Vy nebo kdokoli z Vaší rodiny někdy zneužíval nebo byl závislý na alkoholu, na přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo nelegálních drogách („závislost“).

- Jste kuřák (kuřačka).

- Jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.

Pokud si během užívání přípravku [název přípravku] všimnete kteréhokoli z následujících příznaků, může to být známka toho, že jste se stal(a) závislým (závislou):

- Tento léčivý přípravek potřebujete užívat déle, než Vám doporučil lékař.

- Potřebujete užívat vyšší než doporučenou dávku.

- Užíváte tento přípravek z jiných důvodů, než pro které Vám byl předepsán, například „abyste zůstal(a) v klidu“ nebo „aby Vám pomohl spát“.

- Opakovaně a neúspěšně jste se pokoušel(a) přestat tento přípravek užívat nebo mít pod kontrolou jeho užívání.

- Když přestanete přípravek užívat, necítíte se dobře, a jakmile jej začnete znovu užívat, cítíte se lépe („abstinenční příznaky“, „příznaky z vysazení“).

Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, poradte se se svým lékařem, jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, včetně toho, kdy je vhodné přestat přípravek užívat a jak to učinit bezpečně (viz bod 3, Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek [název přípravku]).

Upozornění a opatření – zvláštní opatrnosti při užívání přípravku [název přípravku] je zapotřebí:

V souvislosti s léčbou přípravkem [název přípravku] byla hlášena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Příznaky se obvykle objevují během prvních 10 dnů léčby. Informujte svého lékaře, jestliže se u Vás po užití přípravku [název přípravku] nebo jiných opioidů někdy objevila závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, puchýře a/nebo vřídky v ústech. Přestaňte přípravek [název přípravku] užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže si všimnete kteréhokoli z následujících příznaků: puchýře, rozsáhlá šupinatá ložiska na kůži nebo vřídky naplněné hnisem doprovázené horečkou.

[...]

Poruchy dýchání související se spánkem

Přípravek [název přípravku] může způsobit poruchy dýchání související se spánkem, jako je spánková apnoe (přestávky v dýchání během spánku) a hypoxemie (nízká hladina kyslíku v krvi) související se spánkem. Příznaky mohou zahrnovat přerušované dýchání během spánku, noční probouzení způsobené dušností, potíže s udržením spánku (probouzení se) nebo nadměrnou ospalost během dne. Jestliže si Vy nebo jiná osoba takových příznaků všimne, obraťte se na svého lékaře. Ten může zvážit snížení dávky.

[...]

Pokud zaznamenáte silnou bolest v horní části břicha, která může vystřelovat do zad, pocit na zvracení, zvracení nebo horečku, obraťte se na svého lékaře, neboť se může jednat o příznaky spojené se zánětem slinivky břišní (pankreatitida) a žlučových cest.

Další léčivé přípravky a přípravek [název přípravku]

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

V případě injekčně podávaného morfin-sulfátu může docházet k vzájemnému ovlivňování s velkým množstvím léčivých přípravků, což může významně měnit jejich účinky. Mezi tyto přípravky patří:

- **gabapentin nebo pregabalin k léčbě epilepsie a bolesti nervového původu (neuropatická bolest)**

3. Jak se přípravek [název přípravku] užívá

<Vždy <užívejte> <používejte> tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře <nebo lékárníka>. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým <lékařem> <nebo> <lékárníkem>.>

(Pro přípravky obsahující morfin se schválenou indikací léčba bolesti se použije tato věta):

Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu s Vámi lékař probere, co můžete od užívání přípravku [název přípravku] očekávat, kdy a jak dlouho jej potřebujete užívat, kdy máte kontaktovat svého lékaře a kdy budete muset léčbu ukončit (viz také „Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek [název přípravku]“ v tomto bodě).

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže si všimnete kteréhokoli z následujících příznaků, přestaňte přípravek [název přípravku] užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

závažná kožní reakce ve formě puchýřů, rozsáhlých šupinatých ložisek na kůži, vřídků naplněných hnisem doprovázených horečkou. Může se jednat o onemocnění zvané akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP).

Další možné nežádoucí účinky:

není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit).

- **spánková apnoe (přestávky v dýchání během spánku)**

Příznaky spojené se zánětem slinivky břišní (pankreatitida) a žlučových cest, např. silná bolest v horní části břicha, která může vystřelovat do zad, pocit na zvracení, zvracení nebo horečka.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červnu 2023
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	6. srpna 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	5. října 2023