

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба**

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за морфин, морфин/циклизин, научните заключения са, както следва:

Въз основа на постмаркетинговите съобщения и литературните данни, PRAC счита за необходимо да се актуализира продуктовата информация (ПИ) като се добавят предупреждения за остър гръден синдром при пациенти със сърповидно-клетъчна болест, надбъбречна недостатъчност, хипогонадизъм след продължителна употреба, потенциално летални взаимодействия с бензодиазепини, взаимодействия с рифампицин (водещи до намален аналгетичен ефект) и хипералгезия, наблюдавани особено при прилагане на високи дози от лекарствения продукт.

Освен това, наличните данни също са в подкрепа на включването в ПИ на анафилактоидна реакция, тревожност и дисфорично настроение (като симптоми на отнемане на лекарството), хиперхидроза, сухота в устата, зависимост, синдром на отнемане на лекарството, както и алодиния и хипералгезия като нежелани събития.

Въз основа на неклинични данни, показващи намален фертилитет и риск от хромозомни увреждания, актуализацията на съответните точки на продуктовата информация се счита за основателна.

Тъй като е наблюдаван абстинентен синдром при новородени от майки, лекувани с опиоиди, съответната информация е отразена в съответните точки на ПИ.

Освен това, в светлината на наличните данни относно зависимост, злоупотреба и отнемане, съответните препоръки и предупреждения в ПИ са засилени, за да отразят свързаните рискови фактори и симптоми. Рисковете от смърт и аспирационна пневмония са допълнително добавени в съответните точки на ПИ, отнасящи се до предозиране.

Образуването на утайка с 5-флуороурацил е наблюдавано при продукти, разрешени за употреба за инжектиране/инфузия, поради което тази несъвместимост е отразена в съответните точки на продуктовата информация на тези продукти.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за морфин, морфин/циклизин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) морфин, морфин/циклизин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи морфин, морфин/циклизин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешения за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),  
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан)

## **Всички ПРУ**

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.2:

### **Прекратяване на лечението**

**Внезапното преустановяване на приложението на опиоиди може да предизвика поява на абстинентен синдром. По тази причина е необходимо дозата да се намалява постепенно преди да се преустанови лечението.**

- Точка 4.4

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

### **Остър гръден синдром (ОГС) при пациенти със сърповидно-клетъчна болест (СКБ)**

**Поради възможна връзка между ОГС и употребата на морфин при пациенти със СКБ, лекувани с морфин по време на вазо-оклузивна криза, внимателното наблюдение за симптоми на ОГС е наложително.**

За КХП, в които все още няма информация по въпроса, в точка 4.4 трябва да се включи следният текст:

### **Надбъбречна недостатъчност**

**Опиоидните аналгетици могат да предизвикат обратима надбъбречна недостатъчност, която изисква наблюдение и прилагане на глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на надбъбречна недостатъчност могат да включват напр. гадене, повръщане, загуба на апетит, умора, слабост, замайване или ниско кръвно налягане.**

В КХП, в които все още няма информация по този въпрос, в точка 4.4 трябва да се включи следният текст:

### **Понижение на нивата на половите хормони и повишение на пролактина**

**Дългосрочната употреба на опиоидни аналгетици може да бъде свързана с понижение на нивата на половите хормони и повишение на пролактина. Симптомите включват намалено либидо, импотентност или аменорея.**

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

**Възможна е поява на хипералгезия, която не се повлиява от по-нататъшно увеличаване на дозата морфин, особено при прилагане на високи дози. Може да се наложи намаляване на дозата морфин или смяна на опиоида.**

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

**Риск при съпътстваща употреба на седативни лекарства, като бензодиазепини или подобни на тях лекарства:**

**Съпътстващата употреба на <наименование на продукта> и седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства може да доведе до седирание, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове предписването на тези седативни лекарства като съпътстващо приложение трябва да бъде запазено за пациенти, за които не е възможно алтернативно лечение. Ако се вземе решение <наименование на продукта> да се предписва като съпътстващо приложение със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението да бъде възможно най-кратка.**

**Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седирание. В тази връзка силно се препоръчва пациентите и грижещите се за тях лица да бъдат информирани за тези симптоми (вж. точка 4.5).**

За КХП, в които текстът по въпроса по-долу все още липсва, трябва да се включи следното предупреждение:

**При употреба на морфин съществува потенциал за злоупотреба, подобен на други силни опиоидни агонисти, и той трябва да се използва със специално внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства.**

За КХП, в които текстът по въпроса по-долу все още липсва, трябва да се включи следното предупреждение:

**Зависимост и синдром на отнемане (абстинентен синдром)**

**Използването на опиоидни аналгетици може да бъде свързано с развитието на физическа и/или психическа зависимост или толерантност. Рискът се увеличава с увеличаването на продължителността на времето на употреба и с прилагането на по-високи дози на лекарството. Симптомите могат да бъдат сведени до минимум чрез корекция на дозата или лекарствената форма и постепенно преустановяване на приема на морфин. За отделните симптоми вижте точка 4.8.**

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

**Рифампицин може да намали плазмените концентрации на морфин. Аналгетичният ефект на морфина трябва да се наблюдава и дозите морфин да се коригират по време и след лечение с рифампицин.**

- Точка 4.5

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

**Седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства:**

**Съпътстващата употреба на опиоиди със седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства повишава риска от седиране, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивния депресивен ефект върху ЦНС. Дозата и продължителността при съпътстваща употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).**

- Точка 4.6

Фертилитет

**Проучванията при животни показват, че морфин може да намали фертилитета (вж. точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“).**

Бременност

**Новородените, чиито майки са получавали опиоидни аналгетици по време на бременността, трябва да се наблюдават за признаци на синдром на отнемане (абстиненция) при новороденото. Лечението може да включва опиоидно и поддържащо лечение.**

- Точка 4.8

Притежателите на разрешение за употреба, които вече са включили в точка 4.8 на продуктовата информация посочените по-долу термини, трябва да поддържат изчислената честота за всички изброени по-долу нежелани реакции.

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Нарушения на имунната система“ в категория „с неизвестна честота“: **анафилактоидни реакции**

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Нарушения на нервната система“ в категория „с неизвестна честота“: **алодиния, хипералгезия (вж. точка 4.4)**

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Нарушения на нервната система“ в категория „с неизвестна честота“: **хиперхидроза**

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Стомашно-чревни нарушения“ в категория „с неизвестна честота“: **сухота в устата**

Следните симптоми трябва да се добавят като симптоми на синдрома на отнемане на лекарството, напр. в точка 4.8 в) „Описание на избрани нежелани реакции“ под таблицата с нежелани лекарствени реакции: **дисфорично настроение, безпокойство**

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Психични нарушения“ в категория „с неизвестна честота“: **зависимост**

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в СОК „Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение“ в категория „с неизвестна честота“: **синдром на отнемане на лекарството (абстиненция)**

Следният текст трябва да се включи в точка 4.8 в) „Описание на избрани нежелани реакции“ или в подобна точка под таблицата за нежелани лекарствени реакции.

**лекарствена зависимост и синдром на отнемане (абстиненция)**

**Употребата на опиоидни аналгетици може да бъде свързано с развитие на физическа и/или психическа зависимост или толерантност. Абстинентен синдром може да се предизвика при внезапно спиране на приложението на опиоиди или ако се приложат опиоидни антагонисти, или понякога може да настъпи между приемите. Относно лечението, вижте точка 4.4.**

**Физиологичните симптоми на отнемане включват: болки в тялото, тремор, синдром на неспокойните крака, диария, абдоминални колики, гадене, грипopodobни симптоми, тахикардия и мидриаза. Психичните симптоми включват дисфорично настроение, тревожност и раздразнителност. При лекарствена зависимост често е налице и „силно желание за лекарството“.**

- Точка 4.9

Следните симптоми на предозиране трябва да се добавят към точка 4.9:

Симптоми

**Смърт може да настъпи поради дихателна недостатъчност.**

**Аспирационна пневмония.**

- Точка 5.3

Трябва да се добави следната информация:

**При мъжки плъхове се съобщава за намален фертилитет и хромозомно увреждане на гаметите.**

**Листовка**

- 2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете> <използвате> X

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар <или> <фармацевт> <или медицинска сестра>, ако получите <някои от следните симптоми, докато <приемате> <използвате> X:

- **Повишена чувствителност към болка въпреки факта, че приемате нарастващи дози от лекарството (хипералгезия). Вашият лекар ще прецени дали е необходима промяна на дозата или смяна с друг силен аналгетик („обезболяващо средство“) (вижте точка 2).**

- **Слабост, умора, липса на апетит, гадене, повръщане или ниско кръвно налягане. Това може да е симптом, свързан с надбъбречните жлези, произвеждащи твърде малко от хормона кортизол и може да се наложи да приемете допълнително хормони.**
- **Загуба на либидо, импотентност, спиране на менструацията. Това може да се дължи на намаленото производство на полови хормони.**
- **Ако някога сте били зависими от лекарства или алкохол. Също така съобщете ако смятате, че сте станали зависими от X, докато го използвате. Може да започнете да мислите много за това, кога можете да приемете следващата доза, дори ако не се нуждаете от нея за болката.**
- **Симптоми на абстиненция или зависимост. Най-честите симптоми на абстиненция са посочени в точка 3. Ако това се случи, Вашият лекар може да промени вида на лекарството или интервала между приемите.**

Други лекарства и X

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Това е особено важно, ако приемате някое от лекарствата, посочени по-долу, или лекарства за:

- **Рифампицин за лечение, напр. на туберкулоза**
- **Съпътстващата употреба на X и седативни лекарства като бензодиазепини или подобни на тях лекарства повишава риска от сънливост, затруднено дишане (респираторна депресия), кома и може да бъде животозастрашаваща. Поради това съпътстваща употреба трябва да се обмисля само когато не са налични други терапевтични възможности. Ако обаче Вашият лекар предпише X заедно със седативни лекарства, дозата и продължителността на съпътстващото лечение трябва да бъдат ограничени от Вашия лекар. Моля, информирайте Вашия лекар за всички седативни лекарства, които приемате, и следвайте внимателно неговите препоръки. Би било полезно да информирате приятелите или роднините си за признаците и симптомите, посочени по-горе. Свържете се с Вашия лекар ако получите такива симптоми.**

Бременност <и> <, > кърмене <и> фертилитет>

**При продължителна употреба на X по време на бременност, съществува риск новороденото да получи симптоми на отнемане на лекарството (абстиненция), което трябва да се лекува от лекар.**

- 3. Как да <приемате> <използвате> X

Следната информация трябва да се добави както е подходящо:

<Ако сте <приели> <използвали> повече от необходимата доза X>

Хората, които са взели свръхдоза могат **да получат пневмония поради вдишване на повърнатата или чужда материя, симптомите могат да включват задъх, кашлица и треска.**



Хората, които са взели свръхдоза, също могат да имат **затруднения в дишането, водещи до безсъзнание или дори до смърт.**

Ако сте спрели употребата на X

**Не спирайте лечението с X преди да го съгласувате с Вашия лекар. Ако искате да спрете лечението с X, посъветвайте се с Вашия лекар как бавно да намалите дозата, за да избегнете симптомите на абстиненция. Симптомите на абстиненция могат да включват болки в тялото, тремор, диария, стомашна болка, гадене, грипopodobни симптоми, сърцебиене и разширени зеници. Психичните симптоми включват силно чувство на неудовлетвореност, тревожност и раздразнителност**

- 4. Възможни нежелани реакции

В съответствие с QRD темплейта следната информация трябва да се добави в началото на точката, тъй като се счита за важна.

За листовки, в които все още няма информация по този въпрос, трябва да се включи следният текст:

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Важни нежелани реакции или симптоми, за появата на които да се наблюдавате и какво да правите, ако ги забележите при Вас:

- **Сериозна алергична реакция, която води до затруднено дишане или замаяност.**

Ако забележите при Вас тези важни нежелани реакции, незабавно се свържете с лекар.

Следващите нежелани реакции трябва да бъдат добавени в категория „с неизвестна честота“. В случай че ПРУ вече са включили в листовките подобен текст, те трябва да поддържат изчислената честота:

- **Повишена чувствителност към болка**
- **Изпотяване**
- **Сухота в устата**
- **Симптоми на абстиненция или зависимост (за симптомите вж. точка 3: Ако сте спрели приема на X).**

***Разрешени за употреба продукти, съдържащи морфин за инжектиране/инфузия***

Кратка характеристика на продукта

- Точка 6.2

Трябва да се включи предупреждение, както следва:

**Демонстрирана е физико-химична несъвместимост (образуване на утайка) между разтворите на морфин сулфат и 5-флуороурацил.**

#### **Листовка**

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

**Демонстрирана е физико-химична несъвместимост (образуване на утайка) между разтворите на морфин сулфат и 5-флуороурацил.**

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**

## График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юни 2018 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	11 август 2018 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	10 октомври 2018 г.