

## **I lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet morfiini ja morfiini/tsükliisiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Turustusjärgsete aruannete ja kirjandusandmete alusel pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks ajakohastada ravimiteavet, lisades hoiatused järgmiste reaktsioonide kohta: äge rindkeresündroom sirprakaneemiaga patsientidel, neerupealiste puudulikkus, hüpogonadism pärast pikaajalist kasutamist, potentsiaalselt eluohtlikud koostoimed bensodiasepiinidega, koostoimed rifampitsiiniga (mis vähendavad analgeetilist toimet) ja hüperalgeesia, mida on täheldatud eelkõige suurte annuste korral.

Peale selle leiti kättesaadavate andmete põhjal, et ravimiteabesse tuleb kõrvalnähtudena lisada anafülaktoidne reaktsioon, ärevus ja düsfooriline meeleolu (ravimivõõrutussündroomi sümptomitena), hüperhidroos, suukuivus, sõltuvus, ravimivõõrutussündroom ning allodüünia ja hüperalgeesia.

Arvestades mittekliinilisi andmeid, mis viitavad fertiilsuse vähenemisele ja kromosoomikahjustuste riskile, peetakse põhjendatuks ka ravimiteabe asjaomaste lõikude ajakohastamist.

Et opioididega ravitud naiste vastsündinutel on täheldatud vastsündinu võõrutussündroomi, lisati ravimiteabe vastavatesse lõikudesse asjakohane teave.

Arvestades kättesaadavaid andmeid sõltuvuse, kuritarvitamise ja võõrutuse kohta, täiendati ravimiteabes vastavaid soovitusi ja hoiatusi, loetledes asjakohased riskitegurid ja sümptomid. Ravimiteabe asjaomastesse üleannustamise lõikudesse lisati surma ja aspiratsioonipneumoonia riski teave.

Süstimise/infusiooniga manustamiseks heaks kiidetud ravimite korral on kasutamisel koos 5-fluorouratsiiliga täheldatud sademe teket, mis pärast lisati nende ravimite ravimiteabe vastavatesse lõikudesse sellise kokkusobimatuse teave.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Morfiini ja morfiini/tsükliisiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et morfiini ja morfiini/tsükliisiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele morfiini ja morfiini/tsükliisiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel / müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes**

**Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse** (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

## ***Kõik müügiloo hoidjad***

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.2:

### **Ravi katkestamine**

**Opioidi manustamise järsk katkestamine võib soodustada võõrutussündroomi teket. Seetõttu tuleb annust enne ravi katkestamist järk-järgult vähendada.**

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

### **Äge rindkeresündroom sirprakkaneemiaga patsientidel**

**Arvestades ägeda rindkeresündroomi ja morfiini kasutamise võimalikku seost vaso-oklusiivse kriisi ajal morfiini kasutataval sirprakkaneemiaga patsientidel, tuleb patsiente hoolikalt jälgida ägeda rindkeresündroomi sümptomite suhtes.**

Ravimi omaduste kokkuvõtetesse, mis veel seda teavet ei sisalda, tuleb lõiku 4.4 lisada alljärgnev tekst.

### **Neerupealiste puudulikkus**

**Opioidanalgeetikumid võivad põhjustada pöörduvat neerupealiste puudulikkust, mis nõuab jälgimist ja glükokortikoid-asendusravi. Neerupealiste puudulikkuse sümptomid võivad muu hulgas olla iiveldus, oksendamine, isutus, väsimus, nõrkus, peapööritus ja madal vererõhk.**

Ravimi omaduste kokkuvõtetesse, mis veel seda teavet ei sisalda, tuleb lõiku 4.4 lisada alljärgnev tekst.

### **Suguhormoonide sisalduse vähenemine ja prolaktiinisalduse suurenemine**

**Pikaajalist opioidanalgeetikumide kasutamist võidakse seostada suguhormoonide sisalduse vähenemise ja prolaktiinisalduse suurenemisega. Sümptomid on muu hulgas libiido vähenemine, impotentsus ja amenorröa.**

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

**Elkõige suurte annuste korral võib tekkida hüperalgeesia, mis ei allu morfiiniannuse täiendavale suurendamisele. Vaja võib olla morfiini annust vähendada või kasutada muud opioidi.**

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

**Risk rahustite (nt bensodiasepiinid) või seotud ravimite samaaegsel kasutamisel**

**<Ravimi nimetus omastavas käändes> samaaegne kasutamine rahustitega (nt bensodiasepiinid) või seotud ravimitega võib põhjustada sedatsiooni, respiratoorset depressiooni, koomat ja surma. Nende riskide tõttu tohib neid rahusteid samaaegselt määrata ainult alternatiivsete ravivalikuteta patsientidele. Kui <ravimi nimetus nimetavas käändes> otsustatakse siiski määrata samaaegselt rahustitega, tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust ning ravi peab olema võimalikult lühike.**

**Patsiente tuleb hoolikalt jälgida respiratoorse depressiooni ja sedatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Sellega seoses on tungivalt soovitatav teavitada patsiente ja nende hooldajaid vajadusest neid sümptomeid teavustada (vt lõik 4.5).**

Ravimi omaduste kokkuvõttesse, mis veel alljärgnevat asjakohast teksti ei sisalda, tuleb lisada järgmine hoiatus.

**Nagu teistel tugevatoimelistel opioidagonistidel, on ka morfiinil kuritarvitamise potentsiaal ning seda tuleb kasutada eriti ettevaatlikult patsientidel, kes on varem kuritarvitanud alkoholi või ravimeid.**

Ravimi omaduste kokkuvõttesse, mis veel alljärgnevat asjakohast teksti ei sisalda, tuleb lisada järgmine hoiatus.

**Sõltuvus ja võõrutussündroom**

**Opioidanalgeetikumide kasutamisega võidakse seostada füüsilist ja/või psühholoogilist sõltuvust või tolerantsust. Mida pikem on ravimi kasutamise kestus ja suurem annus, seda suurem on risk. Sümptomeid on võimalik vähendada annuse muutmise või ravimvormi vahetamisega ning morfiini järkjärgulise ärajätmisega. Sümptomid on loetletud lõigus 4.8.**

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

**Rifampitsiin võib vähendada morfiini plasmakontsentratsiooni. Rifampitsiinravi ajal ja pärast ravi tuleb jälgida morfiini analgeetilist toimet ja kohandada morfiini annuseid.**

- Lõik 4.5

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

**Rahustid (nt bensodiasepiinid) või seotud ravimid**

**Opioidide samaaegne kasutamine rahustitega (nt bensodiasepiinid) või seotud ravimitega suurendab sedatsiooni, respiratoorse depressiooni, kooma ja surma riski kesknärvisüsteemi pärssiva aditiivse toime tõttu. Samaaegsel kasutamisel tuleb ravimite annust ja kasutamise kestust piirata (vt lõik 4.4).**

- Lõik 4.6

Fertiilsus

**Loomkatsetes on tõendatud, et morfiin võib vähendada fertiilsust (vt lõik 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed“)**

Rasedus

**Raseduse ajal opioidanalgeetikume kasutanud naiste vastsündinuid tuleb jälgida vastsündinu võõrutussündroomi nähtude suhtes. Ravi võib hõlmata opioid- ja toetusravi.**

- Lõik 4.8

Müügiloa hoidjad, kelle ravimiteabe lõik 4.8 juba sisaldab alljärgnevat kõrvaltoimeid, peavad kõigi järgmiste kõrvaltoimete korral jätma arvatud esinemissagedused samaks.

Organsüsteemi klassi „Immuunsüsteemi häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine kõrvaltoime: **anafülaktoidsed reaktsioonid**

Organsüsteemi klassi „Närvisüsteemi häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine kõrvaltoime: **allodüünia, hüperalgeesia (vt lõik 4.4)**

Organsüsteemi klassi „Närvisüsteemi häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine kõrvaltoime: **hüperhidroos**

Organsüsteemi klassi „Seedetrakti häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine kõrvaltoime: **suukuivus**

Ravimivõõrutussümptomitena tuleb nt lõigu 4.8 punkti c („Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“) kõrvaltoimete tabeli alla lisada järgmised sümptomid: **düsfooriline meeleolu, ärevus**

Organsüsteemi klassi „Psühhiaatrilised häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine kõrvaltoime: **sõltuvus**

Organsüsteemi klassi „Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine kõrvaltoime: **ravimivõõrutussündroom**

Lõigu 4.8 punkti c („Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“) või sarnasesse lõiku tuleb kõrvaltoimete tabeli alla lisada järgmine tekst:

**ravimisõltuvus ja ravimivõõrutussündroom**

**Opioidanalgeetikumide kasutamisega võidakse seostada füüsilist ja/või psühholoogilist sõltuvust või tolerantsust. Opioidi manustamise järsk lõpetamine või opioidiantagonisti**

manustamine võib soodustada võõrutussündroomi teket; mõnikord võib see tekkida annustevahelisel ajal. Ravijuhised on lõigus 4.4.

Füüsilised võõrutussümptomid on muu hulgas: valu kehas, treemor, rahutute jalgade sündroom, kõhulahtisus, gaasivalud, iiveldus, gripilaadsed sümptomid, tahhükardia ja müdriaas. Psühholoogilised sümptomid on muu hulgas düsfooriline meeleolu, ärevus ja ärrituvus. Ravimisõltuvusega kaasneb sageli ravimi äärmuslik vajadus.

- Lõik 4.9

Lõiku 4.9 tuleb lisada järgmised üleannustamise sümptomid.

Sümptomid

**Surm hingamispuudulikkuse tõttu.**

**Aspiratsioonipneumoonia.**

- Lõik 5.3

Lisada tuleb alljärgnev teave.

**Isasrottidel on täheldatud fertiilsuse vähenemist ja sugurakkude kromosoomikahjustusi.**

#### **Pakendi infoleht**

- 2. Mida on vaja teada enne X'i <võtmist> <kasutamist>

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti <või> <apteekriga> <või> <meditsiiniõega>, kui teil esineb X'i <võtmise> <kasutamise> ajal ükskõik milline alljärgnevast:

- **Suurenenud valutundlikkus, olenemata sellest, et suurendate annust (hüperalgeesia). Teie arst otsustab, kas annust on vaja muuta või kasutada muud tugevatoimelist analgeetikumi (valuvaigisti) (vt lõik 2).**
- **Nõrkus, väsimus, isutus, iiveldus, oksendamine või madal vererõhk. See võib viidata, et neerupealistes tekib liiga vähe hormooni kortisooli ja võib-olla peate võtma seda hormooni lisaks.**
- **Sugutungid vähenemine, impotentsus, menstruatsiooni ärajäämine. Neid sümptomeid võib põhjustada suguhormoonide tekke vähenemine.**
- **Varasem ravimi- või alkoholisõltuvus. Samuti rääkige sellest, kui tunnete X-ravi ajal, et teil hakkab tekkima sõltuvus, näiteks kui mõtlete tihti järgmise annuse võtmisest, isegi kui teil ei ole seda valu vaigistamiseks vaja.**
- **Võõrutussümptomid või sõltuvus. Kõige sagedamad võõrutussümptomid on loetletud lõigus 3. Kui teil tekivad need sümptomid, võib arst määrata teile teist tüüpi ravimi või muuta annustevahelist aega.**

Muud ravimid ja X

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on see siis, kui võtate mõnda alljärgnevatest ravimitest või alljärgnevalt loetletud näidustuste ravimeid:

- **Rifampitsiin, nt tuberkuloosi raviks**
- **X'i ja rahustite, nt bensodiasepiinide või seotud ravimite samaaegne kasutamine suurendab unisuse, hingamisraskuste (respiratoorne depressioon) ja kooma tekkeriski ning võib olla eluohtlik. Seetõttu tuleb samaaegset kasutamist kaalutleda ainult siis, kui muud ravivalikud puuduvad. Kui teie arst määrab teile siiski X'i koos rahustitega, peab ta piirama ravimite annust ja samaaegse kasutamise kestust. Rääkige oma arstile kõikidest rahustitest, mida võtate, ning järgige hoolikalt arsti annusesoovitusi. Abiks võib olla, kui palute sõpradel või sugulastel olla valvsad eespool nimetatud nähtude ja sümptomite suhtes. Selliste sümptomite esinemisel pöörduge arsti poole.**

Rasedus <ja> <,> imetamine <ja viljakus>

**Kui X'i kasutatakse pikaajaliselt raseduse ajal, on vastsündinul risk vastsündinu võõrutussündroomi tekkeks, mis vajab ravi.**

- 3. Kuidas X'i <võtta> <kasutada>

Vajaduse korral tuleb lisada alljärgnev teave.

<Kui te <võtate> <kasutate> X'i rohkem kui ette nähtud>

Patsientidel, kes on ravimit võtnud liiga palju, võib **okse või võõrkehade sattumisel kopsudesse tekkida kopsupõletik, mille sümptomid võivad olla näiteks raskendatud hingamine, köha ja palavik.**

Üleannustusega patsientidel võib esineda ka **hingamisraskusi, mis võivad põhjustada teadvusekaotust või isegi surma.**

Kui te lõpetate X'i kasutamise

**Ärge lõpetage X-ravi ilma oma arsti nõusolekuta. Kui soovite lõpetada X-ravi, küsige oma arstilt, kuidas annust järk-järgult vähendada, et vältida võõrutussümptomeid. Võõrutussümptomid võivad muu hulgas olla valu kehas, värinad, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, gripilaadsed sümptomid, kiire pulss ja pupillide laienemine. Psühholoogilised sümptomid võivad olla näiteks tugev rahulolematuse tunne, ärevus ja ärrituvus.**

- 4. Võimalikud kõrvaltoimed

QRD-vormi kohaselt tuleb lõigu algusosa lisada järgmine teave, sest seda peetakse oluliseks.

Pakendi infolehtedele, mis seda teavet veel ei sisalda, tuleb lisada järgmine tekst.



Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Alljärgnevalt on loetletud olulised kõrvaltoimed või sümptomid, millele tuleb tähelepanu pöörata ning mille korral tuleb järgida esitatud juhiseid.

- **Raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab hingamisraskust või peapööritust.**

Kui teil esineb neid olulisi kõrvaltoimeid, pöörduge otsekohe arsti poole.

Lisada tuleb alljärgnevad kõrvaltoimed esinemissagedusega „teadmata“; müügiloo hoidjad, kelle pakendi infoleht juba sisaldab sarnast teksti, peavad jätma arvatud esinemissagedused samaks.

- **Valutundlikkuse suurenemine**
- **Hiigistamine**
- **Suukuivus**
- **Võõrutussümptomid või sõltuvus (sümptomid on loetletud lõigus 3 „Kui te lõpetate X'i võtmise“)**

### ***Morfiini sisaldavad süstimise/infusiooni teel manustamiseks heaks kiidetud ravimid***

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

- Lõik 6.2

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

**Tõendatud on morfiinsulfaadi ja 5-fluorouratsiili lahuste füüsikalise-keemiline kokkusobimatus (sademe teke).**

#### **Pakendi infoleht**

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

**Tõendatud on morfiinsulfaadi ja 5-fluorouratsiili lahuste füüsikalise-keemiline kokkusobimatus (sademe teke).**

**III lisa**

**Seisukoha rakendamise ajakava**

## Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek juunis 2018.
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	11.08.2018
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	10.10.2018