

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Markkinoille tulon jälkeisten ilmoitusten ja kirjallisuustietojen perusteella PRAC katsoi, että valmistetietoihin on syytä lisätä varoituksia äkillisestä keuhko-oireyhtymästä sirppisolusairautta sairastavilla potilailla, lisämunuaisten vajaatoiminnasta, pitkäaikaiseen käyttöön liittyvästä hypogonadismista, mahdollisesti kuolemaan johtavista yhteisvaikutuksista bentsodiatsepiinien kanssa, yhteisvaikutuksista rifampisiinin kanssa (jotka heikentävät kivunlievitystehoa) ja kipuherkkyydestä, jota ilmenee etenkin suurten annosten yhteydessä.

Saatavilla olevien tietojen perusteella myös seuraavien haittavaikutusten lisääminen valmistetietoihin oli aiheellista: anafylaktoidinen reaktio, ahdistuneisuus ja masentunut mieliala (lääkehoidon vieroitusoireyhtymän oireina), liikkahikoilu, suun kuivuminen, riippuvuus, lääkehoidon vieroitusoireyhtymä sekä allodynia ja kipuherkkyys.

Hedelmällisyyden heikentymiseen ja kromosomivaurion riskiin viittaavien ei-kliinisten tietojen perusteella myös valmistetietojen asiaankuuluvien kohtien päivittäminen katsottiin aiheelliseksi.

Koska opioideilla hoidettujen äitien vauvoilla on havaittu vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää, sitä koskevat tiedot on lisätty valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin.

Lisäksi riippuvuudesta, väärinkäytöstä ja vieroituksesta saatavilla oleviin tietoihin perustuen niitä koskevia suosituksia ja varoituksia valmistetiedoissa on tehostettu keskeisiä riskitekijöitä ja oireita vastaavasti. Kuoleman ja aspiraatiopneumoniitin riskit on lisätty valmistetietoihin yliannostusta käsitteleviin kohtiin.

Injektioksi/infuusioksi hyväksytyissä valmisteissa on havaittu saostumista 5-fluorourasiilin kanssa. Tämä yhteensopimattomuus on otettu huomioon näiden valmisteiden valmistetietojen asianmukaisissa kohdissa.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien tieteellisten päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin morfiinia ja morfiinia/syklitsiiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee asianomaisia jäsenvaltioita ja hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Kaikki myyntiluvan haltijat

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.2:

Hoidon lopettaminen

Jos opioidien anto lopetetaan äkillisesti, seurauksena voi olla vieroitusoireyhtymä. Sen vuoksi annosta on pienennettävä vähitellen ennen hoidon lopettamista.

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus lisätään:

Äkillinen keuhko-oireyhtymä sirppisolutautia sairastavilla potilailla

Koska äkillisen keuhko-oireyhtymän ja morfiinin käytön välillä on mahdollinen yhteys sirppisolutautia sairastavilla potilailla, joita hoidetaan morfiinilla vaso-okklusiivisen kriisin aikana, heitä on seurattava tiiviisti äkillisen keuhko-oireyhtymän oireiden varalta.

Seuraava teksti on lisättävä niiden valmisteyhteenvedojen kohtaan 4.4., joissa ei vielä ole tekstiä tästä aiheesta:

Lisämunuaisten vajaatoiminta

Opioidikipulääkkeet voivat aiheuttaa korjautuvan lisämunuaisten vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisämunuaisten vajaatoiminnan oireita ovat esimerkiksi pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, väsymys, heikotus, huimaus tai matala verenpaine.

Seuraava teksti on lisättävä niiden valmisteyhteenvedojen kohtaan 4.4., joissa ei vielä ole tekstiä tästä aiheesta:

Sukupuolihormonien pitoisuuden väheneminen ja prolaktiinipitoisuuden lisääntyminen

Opioidikipulääkkeiden pitkäaikaiseen käyttöön saattaa liittyä sukupuolihormonien pitoisuuden vähenemistä ja prolaktiinipitoisuuden lisääntymistä. Näiden oireita ovat seksuaalisen halun heikentyminen, impotenssi tai kuukautisten poisjääminen.

Seuraava varoitus lisätään:

Kipuperkkyyttä, joka ei vastaa morfiinin annoksen suurentamiseen, voi esiintyä etenkin suurten annosten yhteydessä. Morfiiniannoksen pienentäminen tai opioidin vaihtaminen saattaa olla tarpeen.

Seuraava varoitus lisätään:

Sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, samanaikaisen käytön aiheuttama riski:

<Lääkevalmisteen nimi> ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiiveja saa määrätä samanaikaisesti vain niille potilaille, joilla ei ole hoitovaihtoehtoja. Jos lääkäri päättää määrätä <lääkevalmisteen nimi> samaan aikaan sedatiivien kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon keston on oltava niin lyhyt kuin mahdollista.

Potilaita on seurattava tiiviisti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tältä osin on erittäin suositeltavaa, että potilaille ja heidän hoitajilleen kerrotaan, mitä nämä oireet ovat, jotta he voivat seurata niitä (ks. kohta 4.5).

Seuraava varoitus on lisättävä niihin valmisteyhteenveitöihin, joissa tätä aihetta ei ole vielä mainittu:

Morfiinin väärinkäytön mahdollisuus on samanlainen kuin muiden vahvojen agonistiopioidien yhteydessä, ja sitä on käytettävä erityisen varovasti potilailla, joilla on ollut alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Seuraava varoitus on lisättävä niihin valmisteyhteenveitöihin, joissa ei vielä ole mainintaa aiheesta:

Riippuvuus ja vieroitusoireyhtymä

Opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden tai toleranssin kehittyminen. Riski kasvaa, mitä pidempään lääkettä käytetään ja mitä suurempia annokset ovat. Oireita voidaan minimoida muuttamalla annosta tai antotapaa ja vieroittamalla potilas morfiinista asteittain. Katso yksittäiset oireet kohdasta 4.8.

Seuraava varoitus lisätään:

Rifampisiini saattaa pienentää morfiinin plasmapitoisuutta. Morfiinin kipua lieventävää vaikutusta on seurattava ja sen annoksia muutettava rifampisiinihoidon aikana ja sen jälkeen.

- Kohta 4.5

Seuraava varoitus lisätään:

Sedatiivit, kuten bentsodiatsepiinit tai vastaavat lääkkeet:

Opioidien ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden, samanaikainen käyttö suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska tällöin keskushermostoa lamaava vaikutus tehostuu. Annosten on oltava pieniä ja samanaikaisen käytön keston on oltava mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.4).

- Kohta 4.6

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että morfiini saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3, Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Raskaus

Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat saaneet opioidikipulääkkeitä raskauden aikana, on seurattava vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän merkkien varalta. Hoitoon voi sisältyä opioideja ja tukihoidoa.

- Kohta 4.8

Niiden myyntiluvan haltijoiden, joiden lääkkeiden valmistetietojen kohdassa 4.8 on jo alla mainitut ehdot, on säilytettävä tiedot kaikista alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheydestä.

Elinluokkaan "Immuunijärjestelmä" on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon: **Anafylaktoidiset reaktiot**

Elinluokkaan "Hermosto" on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon: **Allodynia, kipuherkkyys (ks. kohta 4.4)**

Elinluokkaan "Hermosto" on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon: **Liikahikoilu**

Elinluokkaan "Ruoansulatuselimistö" on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon: **Suun kuivuminen**

Seuraavat oireet on lisättävä lääkehoidon vieroitusoireyhtymän oireina esimerkiksi haittavaikutustaulukon alle kohtaan 4.8c) Kuvaus tietyistä haittavaikutuksista. **Masentunut mieliala, ahdistuneisuus**

Elinluokkaan "Psykkiset häiriöt" on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon: **Riippuvuus**

Elinluokkaan "Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat" on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon: **Lääkehoidon vieroitusoireyhtymä**

Kohtaan 4.8 c) Kuvaus tietyistä haittavaikutuksista tai vastaavaan kohtaan haittavaikutustaulukon alle on lisättävä seuraava teksti:

Huume-/lääkeaineriippuvuus ja lääkehoidon vieroitusoireyhtymä

Opioidikipulääkkeiden käyttöön saattaa liittyä fyysisen ja/tai psyykkisen riippuvuuden tai toleranssin kehittyminen. Vieroitusoireyhtymä voi kehittyä, jos opioidien anto lopetetaan äkillisesti tai jos potilaalle annetaan opioidiantagonisteja. Joskus se voi ilmaantua myös annosten välillä. Katso kohdasta 4.4 tarkemmat tiedot sen hoidosta.

Fysiologisia vieroitusoireita ovat esimerkiksi nämä: Kivut eri puolilla kehoa, vapina, levottomat jalat -oireyhtymä, ripuli, vatsakoliikki, pahoinvointi, flunssan kaltaiset oireet, takykardia ja pupillien laajentuminen. Psyykkisiä oireita ovat masentunut mieliala, ahdistuneisuus ja ärtyneisyys. Huume-/lääkeaineriippuvuudessa esiintyy myös pakonomaista tarvetta saada huumetta/lääkettä.

- Kohta 4.9

Kohtaan 4.9 on lisättävä seuraavat yliannostuksen oireet:

Oireet

Hengityslama voi aiheuttaa kuoleman.

Aspiraatiokeuhkokuume.

- Kohta 5.3

Seuraavat tiedot lisätään:

Urosrotilta on ilmoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä ja kromosomivaurioita sukusoluissa.

Pakkausseloste

- 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> X:ää?

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin <tai> <apteekkihenkilökunnan> <tai hoitajan> kanssa, jos sinulle kehittyi joitakin seuraavista oireista, kun <otat> <käytät> X:ää:

- Lisääntynyt kipuherkkyys siitä huolimatta, että käytät suurempia annoksia kipulääkettä. Lääkäri päättää, täytyykö annostasi muuttaa vai täytyykö vahva kipulääkkeesi vaihtaa toiseen (ks. kohta 2).
- Heikotus, väsymys, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu tai matala verenpaine. Nämä voivat olla oireita siitä, että lisämunuaiset tuottavat liian vähän kortisoli-nimistä hormonia, ja voi olla, että tarvitset hormonikorvaushoitoa.
- Seksuaalinen haluttomuus, impotenssi, kuukautisten poisjääminen. Nämä voivat johtua sukupuolihormonien tuotannon vähentymisestä.
- Jos sinulla on joskus ollut lääke- tai alkoholi riippuvuus. Kerro lääkärille myös, jos koet, että sinulle on kehittymässä riippuvuus X:ään sitä käyttäessäsi. Olet kenties alkanut ajatella paljon sitä, milloin voit ottaa seuraavan annoksen, vaikka et tarvitse sitä kivun hoitoon.

- **Vieroitusoireet tai riippuvuus. Yleisimmät vieroitusoireet on mainittu kohdassa 3. Jos niitä esiintyy, lääkäri saattaa muuttaa lääkkeen tyyppiä tai annosten välistä aikaa.**

Muut lääkevalmisteet ja X

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Tämä on erityisen tärkeää, jos otat jotakin seuraavassa mainituista lääkkeistä tai seuraaviin sairauksiin tarkoitettuja lääkkeitä:

- **Rifampisiini esimerkiksi tuberkuloosin hoitoon**
- **X:n ja rauhoittavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkkeiden, samanaikainen käyttö lisää uneliaisuuden, hengitysvaikeuksien (hengityslaman) ja kooman riskiä ja voi olla hengenvaarallista. Tämän vuoksi näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee harkita vain, kun muita hoitovaihtoehtoja ei ole. Jos lääkäri kuitenkin määrää sinulle X:ää rauhoittavien lääkkeiden kanssa, hänen on määrättävä mahdollisimman pieni annos, ja samanaikainen hoito saa kestää vain hyvin lyhyen ajan. Kerro lääkärille kaikista rauhoittavista lääkkeistä, joita käytät, ja noudata lääkärin annossuositusta tarkasti. Kerro ystävillesi tai sukulaisillesi edellä mainituista merkeistä ja oireista, koska siitä voi olla hyötyä. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulle kehittyy näitä oireita.**

Raskaus <ja> <,> imetys <ja> suvunjatkamiskyky

Jos X:ää käytetään pitkään raskauden aikana, on olemassa riski, että vastasyntyneellä lapsella on lääkehoidon vieroitusoireita, jotka vaativat lääkärin hoitoa.

- 3. Miten X:ää <otetaan> <käytetään>?

Seuraava teksti on lisättävä tarvittaessa:

<Jos <otat> <käytät> enemmän X:ää kuin sinun pitäisi>

Yliannostuksen ottaneille henkilöille voi **tulla keuhkokuume sen vuoksi, että heidän hengitysteihinsä on voinut joutua oksennusta tai vierasesineitä. Oireita voivat olla hengästyminen, yskä ja kuume.**

Yliannostuksen ottaneilla henkilöillä voi olla myös **hengitysvaikeuksia, jotka voivat johtaa tajuttomuuteen tai jopa kuolemaan.**

Jos lopetat X:n käytön

Älä lopeta X-hoitoa, ellei ole sopinut siitä lääkärisi kanssa. Jos haluat lopettaa X-hoidon, kysy lääkäriltä, miten hitaasti annosta tulee pienentää, jotta välttyisit vieroitusoireilta. Vieroitusoireita voivat olla esimerkiksi kivut eri puolilla kehoa, vapina, ripuli, mahakipu, pahoinvointi, flunssan kaltaiset oireet, nopea syke ja pupillien laajeneminen. Psykykkisiä oireita ovat esimerkiksi voimakas tyytymättömyyden tunne, ahdistuneisuus ja ärtyneisyys.

- 4. Mahdolliset haittavaikutukset

ORD-mallipohjan mukaisesti seuraavat tiedot on lisättävä kohdan alkuun, koska niitä pidetään tärkeinä.

Seuraava teksti on lisättävä niihin pakkausselosteisiin, joissa ei vielä ole tietoa tästä aiheesta:

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tärkeitä haittavaikutuksia tai oireita, joita pitää tarkkailla, ja ohjeet siitä, mitä teet, jos niitä esiintyy:

- **Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai huimausta.**

Jos sinulla esiintyy näitä vakavia haittavaikutuksia, ota yhteyttä lääkäriin välittömästi.

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä, ja niiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettava "tuntematon". Niiden myyntiluvan haltijoiden, joiden pakkausselosteessa nämä tiedot jo mainitaan, on säilytettävä laskemansa esiintymistiheys:

- **Lisääntynyt kipuherkkyys**
- **Hikoilu**
- **Suun kuivuminen**
- **Vieroitusoireet tai riippuvuus (katso oireet kohdasta 3: Jos lopetat X:n käytön).**

Injektiona/infuusiona käytettäväksi hyväksytyt valmisteet, jotka sisältävät morfiinia

Valmisteyhteenveto

- Kohta 6.2

Seuraava varoitus lisätään:

Morfiinisulfaattia ja 5-fluorourasiilia sisältävien liuosten välillä on osoitettu fysikaalis-kemiallinen yhteensopimattomuus (sakan muodostuminen).

Pakkausseloste

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Morfiinisulfaattia ja 5-fluorourasiilia sisältävien liuosten välillä on osoitettu fysikaalis-kemiallinen yhteensopimattomuus (sakan muodostuminen).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh: n lausunnon hyväksyminen:	CMDh: n kesäkuun 2018 kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11. elokuuta 2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10. lokakuuta 2018