

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za morfin, morfin/ciklizin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju izvješća nakon stavljanja lijeka u promet i podataka iz literature, PRAC je zaključio da je važno ažurirati informacije o lijeku dodavanjem upozorenja o akutnom sindromu prsnog koša u bolesnika s bolešću srpastih stanica, adrenalnoj insuficijenciji, hipogonadizmu nakon dugotrajne primjene, potencijalno smrtonosnim interakcijama s benzodiazepinima, interakcijama s rifampicinom (koje dovode do smanjenih analgetskih učinaka) i hiperalgeziji, zabilježenima posebno pri visokim dozama.

Nadalje, dostupni podatci također potkrepljuju uvrštenje anafilaktičke reakcije, anksioznosti i disforičnog raspoloženja (kao simptoma ustezanja), hiperhidroze, suhih usta, ovisnosti, sindroma ustezanja, kao i alodinije i hiperalgezije kao štetnih događaja u informacije o lijeku.

Na temelju nekliničkih podataka koji ukazuju na smanjenje plodnosti i rizik od oštećenja kromosoma, također je zaključeno da je opravdano ažuriranje odgovarajućih dijelova informacija o lijeku.

Budući da je u novorođenčadi čije su majke liječene opioidima zapažen neonatalni apstinencijski sindrom, navedene su relevantne informacije u odgovarajućim dijelovima informacija o lijeku.

Osim toga, u svjetlu dostupnih podataka o ovisnosti, zlouporabi i ustezanju od lijeka, u informacijama o lijeku dodatno su naglašene odgovarajuće preporuke i upozorenja kako bi se istakli relevantni čimbenici rizika i simptomi. U odgovarajuće dijelove informacija o lijeku koji se odnose na predoziranje dodan je i rizik od smrti i aspiracijske pneumonije.

U slučaju lijekova koji su odobreni za primjenu injekcijom odnosno infuzijom, u kombinaciji s 5-fluorouracilom zabilježen je nastanak precipitata, stoga je ta inkompatibilnost navedena u odgovarajućim dijelovima informacija o lijeku za te lijekove.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za morfin, morfin/ciklizin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) morfin, morfin/ciklizin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže morfin, morfin/ciklizin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.2:

Prekid liječenja

Ako se primjena opioida naglo prekine može se izazvati apstinencijski sindrom. Stoga dozu treba postupno smanjivati prije prekida liječenja.

- Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Akutni sindrom prsnog koša u bolesnika s bolešću srpastih stanica

Zbog moguće povezanosti između akutnog sindroma prsnog koša i primjene morfina u bolesnika s bolešću srpastih stanica koji su tijekom vazookluzivne krize liječeni morfinom potrebno je pomno praćenje zbog moguće pojave simptoma akutnog prsnog sindroma.

U dijelu 4.4 sažetaka opisa svojstava lijeka koji još ne sadrže informacije o toj temi potrebno je unijeti sljedeći tekst:

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu prouzročiti reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. mučninu, povraćanje, gubitak apetita, umor, slabost, omaglicu ili niski krvni tlak.

U dijelu 4.4 sažetaka opisa svojstava lijeka koji još ne sadrže informacije o toj temi potrebno je unijeti sljedeći tekst:

Smanjena razina spolnih hormona i povišena razina prolaktina

Dugotrajna primjena opioidnih analgetika može biti povezana sa smanjenom razinom spolnih hormona i povišenom razinom prolaktina. Simptomi uključuju smanjenje libida, impotenciju ili amenoreju.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Moguća je hiperalgezija, posebno pri visokim dozama, koja ne reagira na dodatno povećanje doze morfina. Možda će biti potrebno smanjiti dozu morfina ili promijeniti opioid.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Rizik od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istodobna primjena <naziv lijeka> i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba ograničiti na bolesnike za koje druge mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka o istodobnom propisivanju <naziv lijeka> i sedativnih lijekova, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pomno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se pogledu izričito preporučuje informirati bolesnike i njihove negovatelje kako bi bili upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

Sljedeće upozorenje treba uvrstiti u sažetke opisa svojstava lijeka koji još ne sadrže niže navedeni tekst:

Potencijal zlorabe morfina sličan je kao kod drugih jakih agonista opioida te je potreban poseban oprez pri primjeni u bolesnika sa zlorabom alkohola ili droga u povijesti bolesti.

Sljedeće upozorenje treba uvrstiti u sažetke opisa svojstava lijeka koji još ne sadrže niže navedeni tekst:

Ovisnost i sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom)

Primjena opioidnih analgetika može biti povezana s razvojem fizičke i/ili psihičke ovisnosti ili tolerancije. Taj rizik raste s trajanjem primjene lijeka te pri višim dozama. Simptomi se mogu svesti na najmanju moguću mjeru prilagodbom doza ili farmaceutskog oblika te postupnim prekidom primjene morfina. Pojedinačne simptome potražite u dijelu 4.8.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Rifampicin može smanjiti koncentracije morfina u plazmi. Tijekom i nakon liječenja rifampicinom treba pratiti analgetski učinak morfina te prilagoditi doze.

- Dio 4.5

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi:

Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka na depresiju središnjeg živčanog sustava. Potrebno je ograničiti doze i trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4.).

- Dio 4.6

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama dokazano je da morfin može smanjiti plodnost (vidjeti 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene).

Trudnoća

Potreban je nadzor novorođenčadi čije su majke za vrijeme trudnoće primale opioidne analgetike kako bi se uočili znakovi neonatalnog sindroma ustezanja (apstinencijski sindrom). Liječenje može uključivati primjenu opioida i potpurnu skrb.

- Dio 4.8

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su u dio 4.8 informacija o lijeku već uvrstili pojmove u nastavku trebaju zadržati učestalost koju su sami izračunali za sve nuspojave navedene u nastavku.

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji imunološkog sustava” s učestalošću „nepoznato”: **anafilaktoidne reakcije**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji živčanog sustava” s učestalošću „nepoznato”: **alodinija, hiperalgezija (vidjeti dio 4.4.)**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji živčanog sustava” s učestalošću „nepoznato”: **hiperhidroza**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji probavnog sustava” s učestalošću „nepoznato”: **suha usta**

Sljedeće simptome treba dodati kao simptome ustezanja, npr. u dijelu 4.8.c „Opis odabranih nuspojava” u nastavku nakon tablice s nuspojavama: **disforično raspoloženje, anksioznost**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Psihijatrijski poremećaji” s učestalošću „nepoznato”: **ovisnost**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene” s učestalošću „nepoznato”: **sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom)**

U dijelu 4.8.c „Opis odabranih nuspojava” treba unijeti sljedeći tekst, ili u sličnom dijelu u nastavku nakon tablice s nuspojavama:

ovisnost o lijeku i sindrom ustezanja (apstinencijski sindrom)

Primjena opioidnih analgetika može biti povezana s razvojem fizičke i/ili psihičke ovisnosti ili tolerancije. Apstinencijski sindrom može se izazvati ako se primjena opioida naglo prekine ili se primjenjuju antagonisti opioida, a ponekad može nastupiti između doza. Za liječenje vidjeti 4.4.

Fizički simptomi ustezanja uključuju: bolove u tijelu, tremor, sindrom nemirnih nogu, proljev, abdominalne kolike, mučninu, simptome nalik gripi, tahikardiju i midrijazu. Psihički simptomi uključuju disforično raspoloženje, anksioznost i razdražljivost. Kod ovisnosti o lijeku često je prisutna „žudnja za lijekom“.

- Dio 4.9

U dijelu 4.9 potrebno je dodati sljedeće simptome predoziranja:

Simptomi

Moguća je smrt zbog zatajenja disanja.

Aspiracijska pneumonija.

- Dio 5.3

Potrebno je dodati sljedeće informacije:

Kod mužjaka štakora zabilježena je smanjena plodnost i oštećenje kromosoma u gametama.

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> X

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku <ili> <ljekarniku>, <ili medicinskoj sestri> ako prilikom <uzimanja> <primjene> lijeka X primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- **Povećana osjetljivost na bol unatoč činjenici da uzimate povećane doze (hiperalgezija). Vaš liječnik će odlučiti trebate li promijeniti dozu ili vrstu snažnog analgetika (lijeka protiv bolova) (vidjeti dio 2.).**
- **Slabost, umor, gubitak apetita, mučnina, povraćanje ili nizak krvni tlak. To može biti simptom nedostatne proizvodnje hormona kortizola u nadbubrežnim žlijezdama pa ćete možda morati uzimati nadomjestak hormona.**
- **Gubitak libida, impotencija, prestanak menstruacije. To može biti uzrokovano smanjenim stvaranjem spolnog hormona.**
- **Ako ste u prošlosti bili ovisni o drogama ili alkoholu. Također obavijestite liječnika ako tijekom uzimanja lijeka imate osjećaj da postajete ovisni o lijeku X. Možda ste počeli intenzivno razmišljati o tome kada možete uzeti sljedeću dozu, čak i ako vam nije potrebna za ublažavanje boli.**

- **Simptomi apstinencije ili ovisnosti. Najčešći simptomi apstinencije navedeni su u dijelu 3. Ako nastupe, vaš liječnik može promijeniti vrstu lijeka ili vremenske razmake između doza.**

Drugi lijekovi i X

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovo je posebno važno ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku ili lijekove za liječenje:

- **Rifampicin za liječenje npr. tuberkuloze.**
- **Istodobna primjena lijeka X i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik od pospanosti, otežanog disanja (respiratorna depresija) i kome te može biti opasna po život. Zbog toga istodobnu primjenu treba razmotriti samo ako nisu moguće druge mogućnosti liječenja. Međutim, ako vam liječnik propiše kombinaciju lijeka X i sedativnih lijekova, on mora ograničiti doze i trajanje istodobne primjene. Obavijestite svojeg liječnika o svim sedativnim lijekovima koje uzimate i strogo se pridržavajte preporuka za doziranje koje vam je dao liječnik. Moglo bi biti korisno obavijestiti prijatelje ili rodbinu kako bi bili upoznati s prethodno navedenim znakovima i simptomima. Obratite se svojem liječniku ako primijetite takve simptome.**

Trudnoća <i> <,> dojenje <i plodnost>

Ako se tijekom trudnoće dulje vrijeme primjenjuje lijek X, postoji rizik da će novorođenče imati simptome ustezanja (apstinencije) koje mora liječiti liječnik.

- 3. Kako <uzimati> <primjenjivati> X

Prema potrebi, potrebno je dodati sljedeće informacije:

<Ako <uzmete> <primijenite> više lijeka X nego što ste trebali>

Osobe koje su se predozirale mogu **dobiti pneumoniju zbog udisanja sadržaja želuca nakon povraćanja ili stranog tijela, a simptomi mogu uključivati nedostatak zraka, kašalj i vrućicu.**

U osoba koje su se predozirale moguće je i **otežano disanje koje dovodi do nesvjestice ili čak smrti.**

Ako prestanete primjenjivati lijek X

Nemojte prekinuti liječenje lijekom X bez prethodnog dogovora sa svojim liječnikom. Ako želite prekinuti liječenje lijekom X, potražite savjet od svojeg liječnika o tome kako postupno smanjiti dozu kako biste izbjegli simptome apstinencije. Simptomi apstinencije mogu uključivati bolove u tijelu, nevoljno drhtanje (tremor), proljev, bol u trbuhu, mučninu, simptome nalik gripi, brze otkucaje srca i proširene zjenice. Psihički simptomi uključuju snažan osjećaj nezadovoljstva, tjeskobe i razdražljivost.

- 4. Moguće nuspojave

U skladu s QRD predloškom, trebalo bi dodati sljedeće informacije na početku ovog dijela jer se smatra da su važne.

U uputama o lijeku koje još ne sadrže informacije o toj temi treba unijeti sljedeći tekst:

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Važne nuspojave ili simptomi na koje treba obratiti pozornost i što učiniti ako se pojave:

- **Ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu.**

Odmah se obratite liječniku ako imate ove važne nuspojave.

Treba dodati sljedeću(e) nuspojavu(e) s učestalošću „nepoznato“, a nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su već uključili sličan tekst u uputu o lijeku trebaju zadržati učestalost koju su sami izračunali:

- **povećana osjetljivost na bol**
- **znojenje**
- **suha usta**
- **simptomi apstinencije ili ovisnosti (za simptome vidjeti dio 3.: Ako prestanete uzimati lijek X).**

Lijekovi koji sadrže morfin a odobreni su za primjenu injekcijom/infuzijom

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 6.2.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Dokazana je fizikalno-kemijska nekompatibilnost otopina morfinsulfata i 5-fluorouracila (nastanak precipitata).

Uputa o lijeku

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Dokazana je fizikalno-kemijska nekompatibilnost otopina morfinsulfata i 5-fluorouracila (nastanak precipitata).

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u lipnju 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. kolovoza 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	10. listopada 2018.