

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a morfinra, morfin/ciklizinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalomba hozatal követő jelentéstételi és szakirodalmi adatok alapján a PRAC fontosnak tartotta, hogy frissítse a kísérőiratokat, és figyelmeztetésekkel egészítse ki az akut mellkasi szindrómára vonatkozóan az olyan betegek tekintetében, akiken hosszú távú használat után sarlósejtes betegség, mellékvese-elégtelenség, hipogonadizmus, illetve különösen nagy dózisok esetében a benzodiazepinokkal történő potenciálisan halálos kölcsönhatások, a rifampicinokkal történő kölcsönhatások (ami csökkent fájdalomcsillapítási hatáshoz vezet) és fájdalom iránti fokozott érzékenység figyelhető meg.

Emellett a rendelkezésre álló adatok alátámasztották a kísérőiratban mellékhatásként feltüntetett anafilaktoid reakciót, szorongást és diszfóriás hangulatot (gyógyszermegvonási tünetként), nagymértékű verejtékezést, szájszárazságot, függőség-kialakulást, gyógyszermegvonási szindrómát, valamint allodyniát és a fájdalom iránti fokozott érzékenységet (hiperalgéziát) is.

A csökkent termékenységet és a kromoszómakárosodás kockázatát jelző preklinikai adatok alapján is indokolt a kísérőiratok vonatkozó pontjainak frissítése.

Mivel az opiátokkal kezelt anyák újszülöttjein újszülöttkori megvonási szindrómát figyeltek meg, az erre vonatkozó tájékoztatás szerepel a kísérőiratok megfelelő pontjaiban.

Emellett a függőségről, visszaélésről és megvonásról rendelkezésre álló adatok alapján a kísérőiratokban az erre vonatkozó ajánlások és figyelmeztetések a szóban forgó kockázati tényezők és tünetek jelzése céljából kiemelt módon szerepelnek. A kísérőiratoknak a túladagolással foglalkozó pontjai a haláleset és az aspirációs tüdőgyulladás kockázatával lettek kiegészítve.

Az injekciós/infúziós készítményekben 5-fluorouracillal történő csapadékképződés volt megfigyelhető, ezért ezt az inkompatibilitást ezen készítmények kísérőiratainak megfelelő pontjai jelzik.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A morfinra, morfin/ciklizinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a morfint, morfin/ciklizint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, morfint, morfin/ciklizint tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratokra vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Valamennyi forgalomba hozatali engedély jogosult

Alkalmazási előírás

- 4.2 pont:

A terápia megszakítása

Megvonási szindróma alakulhat ki, ha az opiát alkalmazását hirtelen szakítják meg. Ezért a dózist fokozatosan kell csökkenteni a megszakítás előtt.

- 4.4 pont

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

Akut mellkasi szindróma sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél

Az akut mellkasi szindróma és az érelzáródásos krízis alatt morfinnal kezelt, sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél a morfinhasználat közötti lehetséges összefüggés miatt az akut mellkasi szindróma tüneteinek szoros monitorozása indokolt.

A témával kapcsolatban tájékoztatást még nem tartalmazó alkalmazási előírásokban az alábbi szöveget kell szerepeltetni a 4.4 pontban:

Mellékvese-elégtelenség

Az opiát fájdalomcsillapítók reverzibilis mellékvese-elégtelenséget okozhatnak, ami monitorozást és glükokortikoid-pótló terápiát tesz szükségessé. A mellékvese-elégtelenség tünetei közé tartozhat pl. a hányinger, hányás, az étvágycsökkenés, a kimerültség, a gyengeség, a szédülés vagy az alacsony vérnyomás.

A témával kapcsolatban tájékoztatást még nem tartalmazó alkalmazási előírásokban az alábbi szöveget kell szerepeltetni a 4.4 pontban:

Nemi hormonok csökkenése és prolaktinszint növekedése

Az opiát fájdalomcsillapítók hosszú távú használata a nemi hormon szintek csökkenésével és a prolaktinszint növekedésével járhat. A tünetek közé csökkent libidó, impotencia vagy amenorrhoea tartozik.

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

Különösen nagy dózisok esetében a morfindózis további növelésére sem reagáló hyperalgesia fordulhat elő. A morfindózis csökkentésére vagy az opiát váltására lehet szükség.

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

A szedatív gyógyszerek, mint például a benzodiazepinek vagy hasonló gyógyszerek egyidejű használatából adódó kockázat:

A <terméknév> és szedatív gyógyszerek, mint például a benzodiazepinek és hasonló gyógyszerek egyidejű alkalmazása szédálást, légzésdepressziót, kómát és halált okozhat. E kockázatok miatt az ilyen szedatív gyógyszerekkel együtt történő felírás olyan betegek részére van fenntartva, akiknél nincs alternatív kezelési lehetőség. Ha szedatív gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazandó <terméknév> felírásáról dönt az orvos, a lehető legkisebb hatásos dózist kell használni, és a lehető legrövidebbre kell szabni a kezelés időtartamát.

Fokozottan kell figyelemmel kísérni a légzésdepresszió és szédálás jeleit és tüneteit a betegeken. E tekintetben nyomatékosan javasolt tájékoztatni a betegeket és a gondozóikat, hogy tisztában legyenek ezekkel a tünetekkel (lásd a 4.5 pont).

A témával kapcsolatban a következő szöveget még nem tartalmazó alkalmazási előírásokban az alábbi figyelmeztetést kell szerepeltetni:

Más erős agonista opiátokhoz hasonlóan a morfin függőséget okozhat, és fokozott elővigyázatossággal kell használni olyan betegeknél, akik korábban alkohol- vagy drogfüggők voltak.

A témával kapcsolatban a következő szöveget még nem tartalmazó alkalmazási előírásokban az alábbi figyelmeztetést kell szerepeltetni:

Függőség és megvonási (absztinencia) szindróma

Az opiát fájdalomcsillapítók használata fizikai és/vagy pszichológiai függőség vagy tolerancia kialakulásával járhat. A gyógyszer használati idejével és a dózis emelésével párhuzamban nő a kockázat. A tünetek a dózis vagy a gyógyszerforma szabályozásával és a morfin fokozatos megvonásával minimálisra csökkenthetők. Az egyes tünetekre vonatkozóan lásd 4.8 pontot.

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

A rifampicin csökkentheti a morfin plazmakoncentrációját. A morfin fájdalomcsillapító hatását figyelemmel kell kísérni, a morfindózist pedig módosítani kell a rifampicinnel végzett kezelés alatt és után.

- 4.5 pont

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

Szedatív gyógyszerek, mint például benzodiazepinek vagy hasonló gyógyszerek:

Az opiátok és az olyan szedatív gyógyszerek együttes használata, mint például a benzodiazepinek vagy hasonló gyógyszerek, az additív központi idegrendszeri (CNS)

depresszáns hatás miatt növelik a szedálás, a légzésdepresszió, a kóma és a halál kockázatát. Az együttes használat dóziséét és időtartamát korlátozni kell (lásd 4.4 pont).

- 4.6 pont

Termékenység

Állatkísérletek azt igazolják, hogy a morfin csökkentheti a termékenységet (lásd 5.3 pont, Preklinikai biztonsági adatok).

Terhesség

A terhességük alatt opiát fájdalomcsillapító kezelésben részesülő anyák újszülöttjeinél monitorozni kell a megvonási (absztinencia) szindróma jeleit. A kezelés opiát adásából és támogató kezelésből állhat.

- 4.8 pont

Amennyiben az alkalmazási előírás 4.8 pontjában már szerepelnek a következő feltételek, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az alábbiakban felsorolt valamennyi mellékhatás esetében fenn kell tartania a számított gyakoriságot.

Az „Immunrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: **anafilaktoid reakciók**

Az „Idegrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: **allodynia, hyperalgesia (lásd 4.4 pont)**

Az „Idegrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: **hyperhidrosis**

Az „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: **szájszárazság**

Az alábbi tüneteket gyógyszermegvonási tünetként kell beilleszteni pl. a 4.8 c) pontban (A kiválasztott mellékhatások leírása) a gyógyszer-mellékhatások táblázata alatt: **dysphoriás hangulat, szorongás**

A „Pszichiátriai kórképek” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal: **függőség**

Az „Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók” szervrendszeri besorolásnál az alábbi mellékhatás(oka)t kell hozzáadni „nem ismert” gyakorisággal: **gyógyszermegvonási (absztinencia) szindróma**

A következő szöveget kell szerepeltetni a 4.8 c) pontban (A kiválasztott mellékhatások leírása) vagy egy hasonló pontban a gyógyszer-mellékhatások táblázat alatt.

gyógyszerfüggőség és -megvonási (absztinencia) szindróma

Az opiát fájdalomcsillapítók használata fizikai és/vagy pszichológiai függőség vagy tolerancia kialakulásával járhat. Absztinencia szindróma alakulhat ki, ha az opiát alkalmazását hirtelen megszakítják, vagy opiát antagonistákat alkalmaznak, illetve a megvonási szindróma néha a dózisok között tapasztalható. A kezelésre vonatkozóan lásd 4.4 pont.

A fizikai megvonási tünetek közé tartoznak a következők: fizikai fájdalmak, remegés, nyugtalan láb szindróma, hasmenés, hasfájás, hányinger, influenzaszerű tünetek, tachycardia és mydriasis. A pszichológiai tünetek közé tartozik a dysphoriás hangulat, a szorongás és az ingerlékenység. A gyógyszerfüggőség gyakran jár „gyógyszer utáni sóvárgással”.

- 4.9 pont

A túladagolás alábbi tünetei kell beilleszteni be a 4.9 pontba:

Tünetek

Légzéselégtelenség miatt halálest fordulhat elő.

Aspirációs tüdőgyulladás.

- 5.3 pont

Az alábbi információval kell kiegészíteni:

Hím patkányoknál csökkent termékenységről és az ivarsejtekben bekövetkező kromoszómakárosodásról számoltak be.

Betegtájékoztató

- 2. Tudnivalók a(z) X <szedése> <alkalmazása> előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen orvosával <vagy> <gyógyszerészával> <vagy ápolójával>, ha az alábbi tünetek közül bármelyiket észleli a(z) X <szedése> <használata> közben:

- **Fokozott fájdalomérzékenység (hiperalgécia) annak ellenére, hogy nagyobb dózist <szed>, <használ>. Kezelőorvosa eldönti majd, hogy módosítani kell-e az adagot, vagy más erős fájdalomcsillapítóra kell-e váltania (lásd 2. pont).**
- **Gyengeség, kimerültség, étvágycsökkenés, hányinger, hányás vagy alacsony vérnyomás. Ez annak a tünete lehet, hogy a mellékvesék túl kevés kortizol hormont termelnek, és Önnek hormonpótlásra lehet szüksége.**

- **Nemi vágy elvesztése, impotencia, a menstruáció megszűnése. Ezt a csökkent nemihormon-termelés okozhatja.**
- **Ha volt már drog- vagy alkoholfüggő. Mondja el azt is, ha úgy érzi, hogy <szedés> <alkalmazás> közben függővé válik a(z) X -től. Esetleg kezdett már gyakran arra gondolni, hogy mikor veheti be a következő adagot, olyan esetben is, ha még nincs szüksége rá fájdalomcsillapításhoz.**
- **Megvonási tünetek vagy függőség. A leggyakoribb megvonási tüneteket a 3. pont írja le. Ilyen esetben kezelőorvosa megváltoztathatja a gyógyszer típusát vagy az adagok közötti időtartamot.**

Egyéb gyógyszerek és a(z) X

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ez különösen akkor fontos, ha az alábbiakban említett gyógyszerek közül bármelyiket szedi, vagy az alábbiakra gyógyszereket szed:

- **Rifampicin, pl. tuberkulózis kezelésére**
- **A(z) X és szedatív gyógyszerek, mint például benzodiazepinek vagy hasonló gyógyszerek együttes használata növeli az álomosság, a légzési nehézségek (légzésdepresszió) és a kóma kockázatát, és életveszélyes lehet. Emiatt az együttes használatot csak akkor szabad megfontolni, ha más kezelési lehetőségek nem állnak rendelkezésre. Ha azonban kezelőorvosa mégis X -et ír fel szedatív gyógyszerekkel együtt, az együttes kezelés adagját és időtartamát korlátoznia kell orvosának. Közölje kezelőorvosával, hogy milyen szedatív gyógyszereket szed, és pontosan tartsa be az adagra vonatkozó orvosi utasításokat. Hasznos lehet, ha barátait vagy rokonait tájékoztatja annak érdekében, hogy ismerjék a fentiekben leírt jeleket és tüneteket. Forduljon az orvosához, ha ilyen tüneteket észlel.**

Terhesség <és> <,> szoptatás <és termékenység>

Ha a(z) X -et hosszú ideig használja terhesség alatt, fennáll a kockázat, hogy újszülöttjénél gyógyszermegvonási (absztinencia) tünetek jelentkeznek, amit orvosnak kell kezelnie.

- 3. A(z) X <szedése> <használata>

Az alábbi információ beillesztése szükséges:

<Ha az előírtnál több X-et <vett be> <alkalmazott>>

Túladağolás esetén a beteg **tüdőgyulladást kaphat a hányadék vagy idegen anyag belégzésétől, a tünetek közé tartozhat a légszomj, a köhögés és a láz.**

Túladağolás esetén a betegnek légzési nehézségei is felléphetnek, ami eszméletvesztéshez vagy akár halálhoz vezet.

Ha abbahagyja a(z) X alkalmazását

Csak kezelőorvosa beleegyezésével hagyja abba a(z) X -el történő kezelést. Ha szeretné abbahagyni a(z) X -el történő kezelést, kérje kezelőorvosát, hogy a megvonási tünetek elkerülése érdekében lassan csökkentse a dózist. A megvonási tünetei közé tartozhatnak a következők: fizikai fájdalmak, remegés, hasmenés, gyomorfájdalom, hányinger, influenzaszerű tünetek, szapora szívverés és tág pupillák. A pszichológiai tünetek közé tartozik az erős elégedetlenség érzés, a szorongás és az ingerlékenység.

- 4. Lehetséges mellékhatások

A QRD-templát szerint a következő információt kell beilleszteni a bekezdés elején, mivel fontosnak tekinthető.

A témával kapcsolatban tájékoztatást még nem tartalmazó betegtájékoztatókba az alábbi szöveget kell beilleszteni:

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Figyelemmel kísérendő fontos mellékhatások vagy tünetek, és mit kell tenni előfordulásuk esetében:

- **Súlyos allergiás reakció, ami légzési nehézséget vagy szédülést okoz.**

Ha ezek a fontos mellékhatások jelentkeznek Önnél, azonnal forduljon orvoshoz.

Az alábbi mellékhatás(oka)t kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal; a betegtájékoztatójukban hasonló szöveget már szerepeltető forgalomba hozatali engedély jogosultak ne módosítsák a számított gyakoriságot:

- **Fokozott érzékenység fájdalomra**
- **Verejtékezés**
- **Szájszárazság**
- **Megvonási tünetek vagy függőség (a tünetekre vonatkozóan lásd 3. pont: Ha abbahagyja a(z) X alkalmazását).**

Injekcióként/infúzióként engedélyezett morfintartalmú készítmények

Alkalmazási előírás

- 6.2 pont

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

Fizikai-kémiai inkompatibilitást (csapadékképződést) mutattak ki a morfin-szulfát oldatok és az 5-fluorouracil között.

Betegtájékoztató

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fizikai-kémiai inkompatibilitást (csapadékképződést) mutattak ki a morfin-szulfát oldatok és az 5-fluorouracil között.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. júniusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. augusztus 11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018. október 10.