

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto morfino, morfino / ciklizino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į pranešimus, gautus po vaistinių preparatų pateikimo rinkai, ir moksliniuose straipsniuose paskelbus duomenis, PRAC nusprendė, kad svarbu atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus, juos papildant įspėjimais apie pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems pacientams išsivysčiusį ūminį krūtinės sindromą, taip pat apie antinksčių nepakankamumą, hipogonadizmą vartojant vaistinį preparatą ilgą laiką, galimai mirtiną sąveiką su benzodiazepiniais, sąveiką su rifampicinu (tai lemia sumažėjusį analgezinį poveikį) ir hiperalgeziją, visų pirma nustatytą pacientams, kurie vartojo vaistinį preparatą didelėmis dozėmis.

Be to, remiantis turimais duomenimis, į vaistinio preparato informacinius dokumentus taip pat turėtų būti įtraukta informacija apie anafilaktoidinę reakciją, nerimą ir disforinę nuotaiką (vaistinio preparato nutraukimo simptomus), hiperhidrozę, džiūstančią burną, vaistinio preparato nutraukimo sindromą, taip pat apie alodiniją ir hiperalgeziją, kaip nepageidaujamas reakcijas.

Atsižvelgiant į neklinikinių tyrimų duomenis, iš kurių matyti, kad sumažėjo gyvūnų vaisingumas ir kyla chromosominio pažeidimo pavojus, taip pat reikėtų atnaujinti atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius.

Kadangi opioidais gydytų motinų naujagimiams nustatytas naujagimių abstinencijos sindromas, į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius įtraukta atitinkama informacija.

Be to, atsižvelgiant į turimus duomenis apie priklausomybę nuo vaistinių preparatų, piktnaudžiavimą jais ir jų vartojimo nutraukimą, vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose pateiktos atitinkamos rekomendacijos ir įspėjimai buvo sugriežtinti, kad juose būtų atsižvelgta į atitinkamus rizikos veiksnius ir simptomus. Atitinkami vaistinio preparato informacinių dokumentų skyriai, kuriuose pateikiama informacija apie perdozavimą, papildyti informacija apie mirties ir aspiracinės pneumonijos riziką.

Nustatyta, kad injekcijoms ir (arba) infuzijoms skirtus vaistinius preparatus vartojant kartu su 5-fluorouracilu, susidaro nuosėdos, todėl į atitinkamus šių vaistinių preparatų informacinių dokumentų skyrius įtraukta informacija apie šį nesuderinamumą.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl morfino, morfino / ciklizino, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra morfino, morfino / ciklizino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs, tačiau turi būti padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra morfino, morfino / ciklizino, arba ateityje ES

bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, išbrauktas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Visi registruotojai

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.2 skyrius

Gydymo nutraukimas

Staigus opioidų vartojimo nutraukimas gali paskatinti abstinencijos sindromą. Todėl prieš nutraukiant vaistinio preparato vartojimą, jo dozė reikėtų laipsniškai mažinti.

- 4.4 skyrius

Tekstą reikėtų papildyti toliau nurodytu įspėjimu:

Ūminis krūtinės sindromas (ŪKS) sergant pjautuvo pavidalo ląstelių liga (PPLL)

Dėl galimos ŪKS sąsajos su morfino vartojimu sergant PPLL, kai jis vartojamas prasidėjus vazookliuzinei krizei, reikėtų atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia ŪKS simptomai.

Į preparato charakteristikų santraukų, kuriose dar nepateikta informacijos šia tema, 4.4 skyrių reikėtų įtraukti šį tekstą:

Antinksčių nepakankamumas

Opioidiniai analgetikai gali sukelti grįžtamą antinksčių nepakankamumą, dėl kurio gali tekti stebėti pacientą ir skirti jam gliukokortikoidų pakaitinę terapiją. Antinksčių nepakankamumas gali pasireikšti, pvz., šiais simptomais: pykinimu, vėmimu, sumažėjusiu apetitu, nuovargiu, silpnumu, galvos svaigimu arba sumažėjusiu kraujospūdžiu.

Į preparato charakteristikų santraukų, kuriose dar nepateikta informacijos šia tema, 4.4 skyrių reikėtų įtraukti šį tekstą:

Sumažėjęs lytinių hormonų kiekis ir padidėjęs prolaktino kiekis

Ilgalaikis opioidinių analgetikų vartojimas gali būti susijęs su sumažėjusiu lytinių hormonų kiekiu ir padidėjusiu prolaktino kiekiu. Šio šalutinio poveikio reiškiniai – sumažėjęs lytinis potraukis, impotencija arba amenorėja.

Tekstą reikėtų papildyti toliau nurodytu įspėjimu:

Gali pasireikšti į tolesnį morfino dozės didinimą nereaguojanti hiperalgezija, ypač vartojant vaistinį preparatą didelėmis dozėmis. Gali tekti sumažinti morfino dozę arba pakeisti opioida kitu šios grupės vaistiniu preparatu.

Tekstą reikėtų papildyti toliau nurodytu įspėjimu:

Tuo pat metu vartojant raminamuosius vaistinius preparatus, kaip antai benzodiazepinus arba susijusius vaistinius preparatus, kylanti rizika

Tuo pat metu vartojant <vaistinio preparato pavadinimas> ir raminamuosius vaistinius preparatus, kaip antai benzodiazepinus ar susijusius vaistinius preparatus, gali pasireikšti sedacija, kvėpavimo slopinimas, pacientą gali ištikti koma ir mirtis. Dėl šių pavojų kartu su šiais raminamaisiais vaistais vaistinį preparatą reikėtų skirti tik tais atvejais, kai pacientui negalima skirti kitų galimų vaistinių preparatų. Nusprendus <vaistinio preparato pavadinimas> skirti kartu su raminamaisiais vaistiniais preparatais, reikėtų skirti mažiausia veiksmingą vaistinio preparato dozę, o gydymo trukmė turėtų būti kuo trumpesnė.

Reikėtų atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo slopinimo ir sedacijos požymiai ir simptomai. Šiuo klausimu primygtinai rekomenduojama informuoti pacientus ir juos slaugančius asmenis, kad jie turėtų stebėti, ar jiems nepasireiškia šie simptomai (žr. 4.5 skyrių).

Į preparato charakteristikų santraukas, kuriose dar nėra toliau pateiktos formuluotės šia tema, reikėtų įtraukti šį įspėjimą:

Piktnaudžiavimo morfinu potencialas panašus į kitų stiprių agonistinių opioidų ir juos reikėtų itin atsargiai vartoti tiems pacientams, kurie praeityje piktnaudžiavo alkoholiu arba narkotinėmis medžiagomis.

Į preparato charakteristikų santraukas, kuriose dar nėra toliau pateiktos formuluotės šia tema, reikėtų įtraukti šį įspėjimą:

Priklausomybė nuo vaistinio preparato ir vaistinio preparato nutraukimo (abstinencijos) sindromas

Opioidinių analgetikų vartojimas gali būti susijęs su fizinės ir (arba) psichologinės priklausomybės nuo vaistinio preparato arba pripratimo prie jo vystymusi. Ši rizika didėja ilgėjant vaistinio preparato vartojimo laikui ir vartojant didesnes vaistinio preparato dozes. Simptomus galima palengvinti iki minimumo koreguojant vaistinio preparato dozę arba keičiant vaistinio preparato farmacinę formą ir laipsniškai nutraukiant morfino vartojimą. Informacija apie pavienius simptomus pateikta 4.8 skyriuje.

Tekstą reikėtų papildyti toliau nurodytu įspėjimu:

Rifampicinas gali sumažinti morfino koncentraciją plazmoje. Gydymo laikotarpiu ir užbaigus gydymą rifampicinu, reikėtų stebėti analgezinį morfino poveikį ir koreguoti jo dozę.

- 4.5 skyrius

Tekstą reikėtų papildyti toliau nurodytu įspėjimu:

Raminamieji vaistiniai preparatai, kaip antai benzodiazepinai, arba susiję vaistiniai preparatai

Tuo pat metu vartojant opioidus ir raminamuosius vaistinius preparatus, kaip antai benzodiazepinus, ir susijusius vaistinius preparatus, dėl papildomo slopinamojo poveikio centrinei nervų sistemai (CNS) didėja sedacijos, kvėpavimo slopinimo, komos ir mirties rizika. Reikėtų mažinti tuo pat metu vartojamų kitų vaistinių preparatų dozę ir jų vartojimo trukmę (žr. 4.4 skyrių).

- 4.6 skyrius

Vaisingumas

Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad morfinas gali sumažinti vaisingumą (žr. 5.3 skyrių „Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys“)

Nėštumas

Motivoms, kurios nėštumo laikotarpiu vartojo opioidinius analgetikus, gimusius naujagimius reikėtų stebėti dėl naujagimių abstinencijos sindromo požymių. Galima taikyti gydymą opioidu ir pagalbinėmis priemonėmis.

- 4.8 skyrius

Registruotojai, į kurių vaistinių preparatų informacinių dokumentų 4.8 skyrių jau įtrauktos toliau nurodytos sąlygos, prie visų toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų turėtų palikti savo apskaičiuotą dažnį.

OSK „Imuninės sistemos sutrikimai“ skiltį reikėtų papildyti toliau nurodyta (-omis) nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis), kurios (-ių) dažnis nežinomas: **anafilaktoidinės reakcijos.**

OSK „Nervų sistemos sutrikimai“ skiltį reikėtų papildyti toliau nurodyta (-omis) nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis), kurios (-ių) dažnis nežinomas: **alodinija, hiperalgezija (žr. 4.4 skyrių).**

OSK „Nervų sistemos sutrikimai“ skiltį reikėtų papildyti toliau nurodyta (-omis) nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis), kurios (-ių) dažnis nežinomas: **hiperhidrozė.**

SOK „Virškinimo trakto sutrikimai“ skiltį reikėtų papildyti toliau nurodyta (-omis) nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis), kurios (-ių) dažnis nežinomas: **džiūstanti burna.**

Toliau nurodytais simptomais reikėtų papildyti vaistinio preparato nutraukimo simptomų sąrašą, pvz., pateiktą 4.8 skyriuje c poskyryje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“ po nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą lentelę: **disforinė nuotaika, nerimas.**

SOK „Psichikos sutrikimai“ skiltį reikėtų papildyti toliau nurodyta (-omis) nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis), kurios (-ių) dažnis nežinomas: **priklausomybė.**

OSK „Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai“ skiltį reikėtų papildyti toliau nurodyta (-omis) nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis), kurios (-ių) dažnis nežinomas: **vaistinio preparato nutraukimo (abstinencijos) sindromas.**

Toliau nurodytą tekstą reikėtų įtraukti į 4.8 skyriaus c poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“ arba panašų skyrių po nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą lentelę.

Priklausomybė nuo vaistinio preparato ir vaistinio preparato nutraukimo (abstinencijos) sindromas

Opioidinių analgetikų vartojimas gali būti susijęs su fizinės ir (arba) psichologinės priklausomybės nuo vaistinio preparato arba pripratimo prie jo vystymusi. Staigus opioidų vartojimo nutraukimas arba opioidų antagonistų vartojimas gali paskatinti abstinencijos sindromą, kuris taip pat kartais gali pasireikšti pavartojus vaistinio preparato iki pavartojant kitą vaistinio preparato dozę. Kaip gydyti, žr. 4.4 skyrių.

Fiziologiniai vaistinio preparato nutraukimo simptomai: skausmas įvairiose kūno dalyse, drebulys, neramių kojų sindromas, viduriavimas, pilvo diegliai, pykinimas, į gripą panašūs simptomai, tachikardija ir midriazė. Gali pasireikšti psichologiniai simptomai – disforinė nuotaika, nerimas ir dirglumas. Esant priklausomybei nuo vaistinių preparatų, dažnai pasireiškia nenumaldomas noras pavartoti vaistinio preparato.

- 4.9 skyrius

4.9 skyrių reikia papildyti toliau nurodytais perdozavimo simptomais.

Simptomai

Pacientas gali mirti dėl kvėpavimo nepakankamumo.

Aspiracinė pneumonija.

- 5.3 skyrius

Tekstą reikėtų papildyti šia informacija:

Žiurkių patinams nustatytas sumažėjęs vaisingumas ir gametų chromosominis pažeidimas.

Pakuotės lapelis

- 2. Kas žinotina prieš vartojant X

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kreipkitės į gydytoją <arba> <vaistininką> <arba> <slaugytoją>, jeigu vartojant <X> jums pasireikštų bent vienas iš šių simptomų:

- **padidėjęs jautrumas skausmui, nepaisant to, kad vartojate vis didesnes dozes (hiperalgezija). Jūsų gydytojas nuspręs, ar reikia keisti vaisto dozę ar keisti vaista stipriu analgetiku (nuskausminamuoju vaistu) (žr. 2 skyrių);**

- **silpnumas, nuovargis, nenoras valgyti, pykinimas, vėmimas arba sumažėjęs kraujospūdis. Tai gali būti simptomas, kad antinksčiai gamina pernelyg mažai hormono kortizolio ir kad jums gali tekti vartoti hormoninį papildą;**
- **sumažėjęs lytinis potraukis, impotencija, menstruacijų nebuvimas. Šiuos simptomus gali sukelti sumažėjusi lytinio hormono gamyba;**
- **jeigu kada nors buvote priklausomi nuo narkotinių medžiagų arba alkoholio. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu vartodami X pajustumėte, kad tampate priklausomi nuo šio vaisto. Gali būti, kad pradėjote galvoti, kada galėsite pavartoti kitą vaisto dozę, net jei jums nereikia jos skausmui numalšinti.**
- **Abstinencijos simptomai arba priklausomybė. Dažniausi abstinencijos simptomai nurodyti 3 skyriuje. Jeigu jums pasireikštų šie šalutinio poveikio reiškiniai, jūsų gydytojas gali pakeisti vartojamą vaistą kitos rūšies vaistu arba nurodyti vaistą vartoti kitokiu intervalu.**

Kiti vaistai ir X

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikras, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tai ypač svarbu, jeigu vartojate bent vieną iš toliau nurodytų vaistų arba vaistų nuo:

- **rifampiciną, kuriuo gydoma, pvz., tuberkuliozė.**
- **Tuo pat metu vartojant X ir raminamuosius vaistus, kaip antai benzodiazepinus, arba susijusius vaistus, didėja mieguistumo, kvėpavimo sunkumų (kvėpavimo slopinimo), komos rizika ir tai gali kelti grėsmę gyvybei. Todėl galimybę tuo pat metu vartoti šiuos vaistus reikėtų svarstyti tik tuo atveju, kai nėra kitų gydymo galimybių. Vis dėlto, jeigu jūsų gydytojas išrašytų X kartu su raminamaisiais vaistais, gydytojas turėtų apriboti tuo pat metu vartojamų vaistų dozę ir jų vartojimo trukmę. Pasakykite savo gydytojui apie visus raminamuosius vaistus, kuriuos vartojate, ir griežtai laikykitės savo gydytojo rekomendacijų dėl vaistų dozių. Būtų naudinga draugus arba šeimos narius informuoti apie pirmiau minėtus požymius ir simptomus. Pasireiškus tokiems simptomams, kreipkitės į savo gydytoją.**

Nėštumas <ir> <, > žindymo laikotarpis <ir vaisingumas>

X vartojant ilgą laiką nėštumo laikotarpiu, naujagimiui gali išsivystyti vaisto nutraukimo (abstinencijos) simptomai, kuriuos turėtų gydyti gydytojas.

• 3. Kaip vartoti X

Prireikus tekstą reikėtų papildyti šia informacija:

<Ką daryti pavartojus per didelę X dozę?>

Pavartojus per didelę vaisto dozę, **ikvėpus vėmalų arba pašalinių medžiagų, gali išsivystyti pneumonija, kuri gali pasireikšti tokiais simptomais kaip dusulys, kosulys ir karščiavimas.**

Pavartojus per didelę vaisto dozę, taip pat gali pasidaryti sunku kvėpuoti, dėl to pacientas gali prarasti sąmonę ar net mirti.

Nustojus vartoti X

Nenutraukite gydymo X, nepasitarę su savo gydytoju. Jeigu norite nutraukti gydymą X, pasiteiraukite gydytojo, kaip iš lėto sumažinti vaisto dozę, kad išvengtumėte abstinencijos simptomų. Abstinencija gali pasireikšti tokiais simptomais, kaip skausmas įvairiose kūno dalyse, drebulys, viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, į gripą panašūs simptomai, padažnėjęs širdies plakimas ir išsiplėtę vyzdžiai. Gali pasireikšti psichologiniai simptomai – intensyvus nepasitenkinimo jausmas, nerimas ir dirglumas.

- 4. Galimas šalutinis poveikis

Vadovaujantis QRD šablonu, skyriaus pradžioje reikėtų įterpti toliau nurodytą informaciją, nes ji laikoma svarbia.

Į pakuotės lapelius, kuriuose dar nepateikta informacijos šia tema, reikėtų įtraukti šį tekstą:

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Svarbūs šalutinio poveikio reiškiniai arba simptomai, į kuriuos reikėtų atkreipti dėmesį, ir ką daryti jiems pasireiškus

- **Sunki alerginė reakcija, dėl kurios pasidaro sunku kvėpuoti arba svaigsta galva.**

Jeigu jums pasireiškia šis svarbus šalutinis poveikis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Tekstą reikėtų papildyti toliau nurodyta (-omis) nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis), nurodant, kad jos (-ų) dažnis nežinomas; registruotojai, į kurių vaistinių preparatų pakuotės lapelį jau įtraukta panaši formulė, turėtų palikti tokį nepageidaujamos reakcijos dažnį, kurį apskaičiavo anksčiau.

- **Padidėjęs jautrumas skausmui**
- **Prakaitavimas**
- **Džiūstanti burna**
- **Abstinencijos simptomai arba priklausomybė (informacija apie simptomus pateikta 3 skyriuje „Nustojus vartoti X“).**

Injekcijoms ir (arba) infuzijoms skirti vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra morfino)

Preparato charakteristikų santrauka

- 6.2 skyrius

Tekstą reikėtų papildyti toliau nurodytu įspėjimu:

Nustatytas morfino sulfato ir 5-fluorouracilo tirpalų fizikinių ir cheminių savybių nesuderinamumas (susidaro nuosėdos).

Pakuotės lapelis

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Nustatytas morfino sulfato ir 5-fluorouracilo tirpalų fizikinių ir cheminių savybių nesuderinamumas (susidaro nuosėdos).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2018 m. birželio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018 m. rugpjūčio 11 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2018 m. spalio 10 d.