

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par morfīna, morfīna/ciklizīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz pēcreģistrācijas ziņojumiem un literatūras datiem, *PRAC* uzskatīja par būtisku papildināt zāļu informāciju (ZI), pievienojot brīdinājumus par akūtu krūškurvja sindromu pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību, virsnieru mazspēju, hipogonādismu pēc ilgstošas lietošanas, potenciāli letālu mijiedarbību ar benzodiazepīniem, mijiedarbību ar rifampicīnu (izraisot samazinātu pretsāpju iedarbību) un hiperalgēziju, kas novērota, īpaši lietojot lielas devas.

Bez tam pieejamie dati pamatoja arī anafilaktiskas reakcijas, nemiera un disforiska noskaņojuma (kā zāļu atcelšanas simptomu), hiperhidrozes, sausas mutes, atkarības, zāļu atcelšanas sindroma, kā arī alodīnijas un hiperalgēzijas kā blakusparādību iekļaušanu ZI.

Pamatojoties uz neklīniskajiem datiem, kas norādīja uz samazinātu auglību un hromosomu bojājuma risku, par pamatotu tika atzīta arī atbilstošo zāļu informācijas apakšpunktu papildināšana.

Ņemot vērā to, ka jaundzimušajiem, kuru mātes tika ārstētas ar opioīdiem, tika novērots neonatālais abstinences sindroms, attiecīgajos ZI apakšpunktos tika atspoguļota atbilstošā informācija.

Bez tam, ņemot vērā pieejamos datus par atkarību, ļaunprātīgu lietošanu un pārtraukšanu, attiecīgie ieteikumi un brīdinājumi ZI tika pastiprināti, lai atspoguļotu būtiskus riska faktoros un simptomus. Attiecīgajos ZI apakšpunktos, kuri attiecas uz pārdozēšanu, tika iekļauti nāves un aspirācijas pneimonijas riski.

Zālēs, kuras reģistrētas injekciju/infūziju veikšanai, mijiedarbībā ar 5-fluorouracilu, tika novērota nogulšņu veidošanās, tāpēc šī nesaderība ir atspoguļota šo zāļu ZI attiecīgajos punktos.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par morfīnu, morfīnu/ciklizīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur morfīnu, morfīnu/ciklizīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kuras satur morfīnu, morfīnu/ciklizīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka saistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ir pārsvītrots)

Visi RAĪ

Zāļu apraksts

- 4.2. apakšpunkts

Ārstēšanas pārtraukšana

Ja pēkšņi tiek pārtraukta opioīda lietošana, var rasties abstinences sindroms. Tāpēc pirms pārtraukšanas pakāpeniski jāsamazina devas.

- 4.4. apakšpunkts

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Akūts krūškurvja sindroms (ACS – acute chest syndrome) pacientiem ar sirpīveida šūnu slimību (SCD – sickle cell disease)

Nemot vērā iespējamo saistību starp ACS un morfīna lietošanu SCD pacientiem, kuri ārstēti ar morfīnu vazookluzīvas krīzes laikā, jānodrošina ACS simptomu kontrole.

Zāļu aprakstos, kuros vēl nav informācijas par šo tematu, 4.4. apakšpunktā jāiekļauj šāds teksts:

Virsnieru mazspēja

Opioīdu analgētiķi var izraisīt pārejošu virsnieru mazspēju, kuras gadījumā ir nepieciešama kontrole un glikokortikoīdu aizstājterapija. Virsnieru mazspējas simptomi var ietvert piemēram, sliktu dūšu, vemšanu, ēstgribas zudumu, nogurumu, nespēku, reiboni vai zemu asinsspiedienu.

Zāļu aprakstos, kuros vēl nav informācijas par šo tematu, 4.4. apakšpunktā jāiekļauj šāds teksts:

Pazemināts dzimumhormonu līmenis un paaugstināts prolaktīna līmenis

Ilgstoša opioīdu analgētiķu lietošana var būt saistīta ar dzimumhormonu līmeņa pazemināšanos un prolaktīna līmeņa paaugstināšanos. Simptomi ietver samazinātu dzimumtieksmi, impotenci vai amenoreju.

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Īpaši lielu devu gadījumā var rasties hiperalgēzija, kas nereaģē uz turpmāku morfīna devu palielināšanu. Var būt nepieciešama morfīna devu samazināšana vai cita opioīda nozīmēšana.

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Vienlaicīgas nomierinošu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu lietošanas izraisītais risks

<Zāļu nosaukums> un nomierinošu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu vienlaicīga lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šo risku dēļ nomierinošo zāļu vienlaicīga nozīmēšana ir pieļaujama tikai pacientiem, kuriem nav alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ja tiek pieņemts lēmums nozīmēt <Zāļu nosaukums> vienlaicīgi ar nomierinošām zālēm, jālieto zemākā efektīvā deva, un ārstēšanas laikum ir jābūt pēc iespējas īsākam.

Pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmes un simptomi. Līdz ar to ir ļoti ieteicams informēt pacientus un viņu aprūpētājus, lai viņi zinātu šos simptomus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu aprakstos, kuros vēl nav zemāk norādītās informācijas par šo tematu, jāiekļauj šāds brīdinājums:

Morfīns, līdzīgi kā citi spēcīgi agonistu opioīdi, var izraisīt launprātīgu lietošanu, un tas ir jālieto īpaši piesardzīgi pacientiem ar alkohola vai zāļu launprātīgu lietošanu anamnēzē.

Zāļu aprakstos, kuros vēl nav zemāk norādītās informācijas par šo tematu, 4.4. apakšpunktā jāiekļauj šāds teksts:

Atkarība un atcelšanas (abstinences) sindroms

Opioīdu analgētiku lietošana var būt saistīta ar fizisku un/vai psiholoģisku atkarību vai toleranci. Risks paaugstinās, palielinoties zāļu lietošanas laikum un devām. Simptomus var mazināt, koriģējot devu vai zāļu formu, kā arī pakāpeniski pārtraucot morfīna lietošanu. Atsevišķus simptomus skatīt 4.8. apakšpunktā.

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Morfīna koncentrāciju plazmā var samazināt ar rifampicīnu. Rifampicīna terapijas laikā un pēc tās ir jākontrolē morfīna pretsāpju iedarbība un jāpielāgo morfīna devas.

- 4.5. apakšpunkts

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Nomierinošas zāles, piemēram, benzodiazepīni vai līdzīgas zāles

Opioīdu un nomierinošu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu, vienlaicīga lietošana paaugstina sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku, jo tiek izraisīta papildu CNS nomācoša iedarbība. Vienlaicīgas lietošanas devai un ilgumam ir jābūt ierobežotam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- 4.6. apakšpunkts

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka morfīns var samazināt fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu "Preklīniskie dati par drošumu").

Grūtniecība

Jaundzimušie, kuru mātes grūtniecības laikā tika ārstētas ar opioīdu analgētiķiem, ir jāuzrauga, jo viņiem var parādīties neonatālā atcelšanas (abstinences) sindroma pazīmes. Ārstēšana var ietvert opioīdu un simptomātisku terapiju.

- 4.8. apakšpunkts

RAĪ, kas jau ir ietvēruši zemāk minētos nosacījumus savu zāļu informācijas 4.8. apakšpunktā, ir jāsauglabā to aprēķinātais biežums attiecībā uz visām turpmāk uzskaitītajām blakusparādībām.

Orgānu sistēmu klasei (OSK) "Imūnās sistēmas traucējumi" jāpievieno šāda(-as) blakusparādība(-as) ar biežumu „nav zināmi”: **anafilaktiskas reakcijas.**

Orgānu sistēmu klasei (OSK) "Nervu sistēmas traucējumi" jāpievieno šāda(-as) blakusparādība(-as) ar biežumu „nav zināmi”: **alodīnija, hiperalgēzija (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

Orgānu sistēmu klasei (OSK) "Nervu sistēmas traucējumi" jāpievieno šāda(-as) blakusparādība(-as) ar biežumu „nav zināmi”: **hiperhidroze.**

Orgānu sistēmu klasei "Kuņģa-zarnu trakta traucējumi" jāpievieno šāda(-as) blakusparādība(-as) ar biežumu „nav zināmi”: **sausa mute.**

Turpmāk uzskaitītie simptomi ir jāpievieno kā zāļu atcelšanas simptomi, piemēram, apakšpunktā 4.8c) "Atsevišķu blakusparādību apraksts" zem zāļu nevēlamo blakusparādību tabulas: **disforisks noskaņojums, nemiers.**

Orgānu sistēmu klasei (OSK) "Psihiatriskie traucējumi" jāpievieno šāda(-as) blakusparādība(-as) ar biežumu „nav zināmi”: **atkarība.**

Orgānu sistēmu klasei "Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā" jāpievieno šāda(-as) blakusparādība(-as) ar biežumu „nav zināmi”: **zāļu atcelšanas (abstinences) sindroms.**

Apakšpunktā 4.8c) "Atsevišķu blakusparādību apraksts" vai līdzīgā sadaļā zem zāļu nevēlamo blakusparādību tabulas ir jāiekļauj šāds teksts.

zāļu atkarība un atcelšanas (abstinences) sindroms.

Opioīdu analgētiku lietošana var būt saistīta fizisku un/vai psiholoģisku atkarību vai toleranci. Abstinences sindroms var rasties, ja pēkšņi pārtrauc opioīda lietošanu vai tiek nozīmēti opioīdu antagonisti, vai arī dažkārt var rasties devu lietošanas starplaikā. Informāciju par ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Psiholoģiskie atcelšanas simptomi ietver sāpes ķermenī, trīci, nemierīgo kāju sindromu, caureju, vēdera kolikas, sliktu dūšu, gripai līdzīgus simptomus, tahikardiju un midriāzi. Psiholoģiskie simptomi ietver disforisku noskanojumu, nemieru un aizkaitināmību. Zāļu atkarības gadījumā bieži vien rodas "alkas pēc zālēm".

- 4.9. apakšpunkts

4.9. apakšpunktā jāpievieno turpmāk norādītie pārdozēšanas simptomi.

Simptomi

Elpošanas mazspēja var izraisīt nāvi.

Aspirācijas pneimonija.

- 5.3. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija:

Pētījumos ar žurku tēviņiem ir ziņots par samazinātu fertilitāti un hromosomu bojājumiem dzimumšūnās.

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas?

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja X lietošanas laikā jums rodas jebkādi minētie simptomi, konsultējieties ar ārstu <vai> <farmaceitu>, <vai medmāsu>:

- **pastiprināta jutība pret sāpēm, neskatoties uz to, ka lietojat palielinātas devas (hiperalgēzija). Ārsts izlems, vai Jums nepieciešams mainīt devu vai arī nomainīt zāles uz kādu spēcīgu analgētiku ("pretsāpju līdzekli") (skatīt 2. punktu);**
- **vājums, nogurums, ēstgribas trūkums, slikta dūša, vemšana vai zems asinsspiediens. Tie var būt simptomi, kas liecina, ka virsnieres izstrādā pārāk maz hormonu kortizolu, un J var būt papildus jālieto hormonālie līdzekļi;**
- **dzimumdzīves zudums, impotence, menstruāciju izbeigšanās. To var izraisīt pazemināta dzimumhormonu izdalīšanās;**
- **ja Jūs kādreiz esat bijis atkarīgs no zālēm vai alkohola. Pastāstiet arī, ja jūtat, ka X lietošanas laikā kļūstat no šīm zālēm atkarīgs. Iespējams, Jūs esat sācis ļoti daudz domāt par to, kad varēsiet saņemt nākamo devu, pat tad, ja nejūtat sāpes;**
- **abstinences sindroms vai atkarība. Visbiežāk sastopamie abstinences sindromi ir minēti 3. punktā. Ja tā notiek, ārsts var mainīt zāļu veidu vai laiku starp devām.**

Citas zāles un X

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Tas ir īpaši svarīgi, ja lietojat jebkādas citas zāles, kas minētas turpmāk, vai arī turpmāk norādītās zāles.

- **Rifampicīns, lai ārstētu piem.. tuberkulozi.**
- **X un nomierinošu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu, vienlaicīga lietošana paaugstina miegainības, apgrūtinātas elpošanas (elpošanas nomākuma), komas risku un var būt dzīvībai bīstama. Tādēļ vienlaicīga lietošana jāapsver tikai tad, ja nav citu ārstēšanas iespēju. Taču, ja ārsts tomēr nozīmē X kopā ar nomierinošām zālēm, ārstam ir jāierobežo zāļu deva un vienlaicīgās terapijas ilgums. Lūdzu, pastāstiet ārstam par visām nomierinošajām zālēm, ko Jūs lietojat, un stingri ievēroiet ārsta norādījumus par devām. Būtu ļoti labi, ja Jūs informētu savus draugus un radniekus par iepriekš aprakstītajām pazīmēm un simptomiem. Sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas šādi simptomi.**

Grūtniecība <un> <,> barošana ar krūti <un fertilitāte>

Ja X lieto ilgstoši grūtniecības laikā, pastāv risks, ka jaundzimušajam bērnam būs zāļu atcelšanas (abstinences) simptomi, kurus jāārstē ārstam.

- 3. Kā lietot X

Turpmāk sniegtā informācija jāpievieno pēc nepieciešamības:

<Ja esat lietojis X vairāk nekā noteikts>

Cilvēkiem, kuri ir lietojuši pārāk lielu devu, var **sākties pneimonija no vēmekļu vai svešķermeņu ieelpošanas, simptomi var ietvert elpas trūkumu, klepu un drudzi.**

Cilvēkiem, kuri ir lietojuši pārāk lielu devu, var **būt apgrūtināta elpošana, kas var izraisīt bezsamaņu vai pat nāvi.**

Ja pārtraucat lietot X

Nepārtrauciet ārstēšanu ar X, pirms neesat to saskaņojis ar savu ārstu. Ja vēlaties pārtraukt X terapiju, vaicājiet savam ārstam, kā pamazām samazināt devu, lai izvairītos no abstinences simptomiem. Abstinences simptomi var ietvert sāpes ķermenī, trīci, caureju, vēdera sāpes, sliktu dūšu, gripai līdzīgus simptomus, paātrinātu sirdsdarbību un paplašinātas acu zīlītes. Psiholoģiskie simptomi ietver izteiktu neapmierinātības sajūtu, nemieru un aizkaitināmību.

- 4. Iespējamās blakusparādības

Saskaņā ar QRD veidni sadaļas sākumā jāietver šāda informācija, jo tā ir atzīta par svarīgu.

Lietošanas instrukcijās, kurās vēl nav informācijas par šo tematu, jāiekļauj šāds teksts:

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Svarīgas blakusparādības vai simptomi, kuriem jāpievērš uzmanība, un ko darīt, ja Jums tie parādās:

- **nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni.**

Ja Jums parādās šīs nopietnās blakusparādības, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Turpmāk norādītās blakusparādības jāpievieno ar biežumu „nav zināmi”. RAĪ, kuri savu zāļu lietošanas instrukcijās jau ir iekļāvuši līdzīga satura tekstu, ir jā saglabā to aprēķinātais biežums.

- **Pastiprināta jutība pret sāpēm.**
- **Svišana.**
- **Sausa mute.**
- **Abstinences sindroms vai atkarība (simptomus skatīt 3. punktā: Ja pārtraucat lietot X).**

Morfīnu saturošas zāles, kas reģistrētas injekcijām/infūzijām

Zāļu apraksts

- 6.2. apakšpunkts

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Morfīna sulfāta un 5-fluorouracila šķīdumam ir pierādīta fizikāli-kīmiska nesaderība (nogulšņu veidošanās).

Lietošanas instrukcija

Turpmāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Morfīna sulfāta un 5-fluorouracila šķīdumam ir pierādīta fizikāli-kīmiska nesaderība (nogulšņu veidošanās).

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2018. gada jūnija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2018. gada 11. augusts
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2018. gada 10. oktobris