

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre morfín, morfín/cyklizín sú vedecké závery nasledovné:

Na základe hlásení po uvedení na trh a údajov z literatúry považoval výbor PRAC za relevantné aktualizovať informácie o lieku pridaním upozornení na akútny hrudníkový syndróm u pacientov s ochorením kosáčikovitých buniek, adrenálnu insuficienciu a hypogonadizmus po dlhodobom používaní, potenciálne fatálne interakcie s benzodiazepínmi, interakcie s rifampicínom (vedúce k zníženému analgetickému účinku) a hyperalgiu pozorovanú najmä pri vysokých dávkach.

Okrem toho, dostupné údaje takisto podporili uvedenie anafylaktoidnej reakcie, úzkosti a dysforickej nálady (ako príznakov vysadenia lieku), hyperhidrózy, sucha v ústach, závislosti, syndrómu z vysadenia lieku, ako aj alodýnie a hyperalgie ako nežiaducich udalostí v informáciách o lieku.

Na základe predklinických údajov, z ktorých vyplýva znížená plodnosť a riziko poškodenia chromozómov, sa takisto považuje za potrebné aktualizovať príslušné časti informácií o lieku.

Keďže u novorodencov matiek liečených opioidmi sa pozoroval neonatálny abstinčný syndróm, v príslušných častiach informácií o lieku sa odzrkadľujú relevantné informácie.

Navyše, vzhľadom na dostupné údaje o závislosti, zneužívaní a vysadení boli v informáciách o lieku zdôraznené príslušné odporúčania a upozornenia tak, aby odzrkadľovali relevantné rizikové faktory a príznaky. V príslušných častiach informácií o lieku týkajúcich sa predávkovania bolo ďalej pridané riziko úmrtia a aspiračnej pneumónie.

V prípade liekov povolených na injekciu/infúziu sa pozorovala tvorba zrazenín s 5-fluóruracilom, a preto sa táto inkompatibilita odzrkadľuje v príslušných častiach informácií o týchto liekoch.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre morfín a morfín/cyklizín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) morfín a morfín/cyklizín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj v prípade ďalších liekov obsahujúcich morfín a morfín/cyklizín, ktoré sú v súčasnosti registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované
lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Všetci držitelia rozhodnutia o registrácii

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.2:

Ukončenie liečby

Ak sa podávanie opioidov náhle ukončí, môže sa vyskytnúť abstinenčný syndróm. Pred ukončením liečby sa má preto dávka znižovať postupne.

- Časť 4.4

Má sa pridať toto upozornenie:

Akútny hrudný syndróm (acute chest syndrome, ACS) u pacientov s ochorením kosáčikovitých buniek (sickle cell disease, SCD)

Vzhľadom na možnú súvislosť medzi ACS a použitím morfínu u pacientov s SCD liečených morfínom počas vazookluzívnej krízy je potrebné starostlivé monitorovanie príznakov ACS.

V súhrnoch charakteristických vlastností lieku, ktoré ešte neobsahujú informácie o tejto téme, má byť v časti 4.4 uvedený tento text:

Adrenálna insuficiencia

Opioidné analgetiká môžu spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu monitorovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. Príznaky adrenálnej insuficiencie môžu zahŕňať napr. nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla, únavu, slabosť, závrat alebo nízky krvný tlak.

V súhrnoch charakteristických vlastností lieku, ktoré ešte neobsahujú informácie o tejto téme, má byť v časti 4.4 uvedený tento text:

Znížená hladina pohlavných hormónov a zvýšená hladina prolaktínu

Dlhodobé používanie opioidných analgetík môže súvisieť so zníženou hladinou pohlavných hormónov a zvýšenou hladinou prolaktínu. K príznakom patrí znížené libido, impotencia alebo amenorea.

Má sa pridať toto upozornenie:

Najmä pri vysokých dávkach sa môže vyskytnúť hyperalgézia, ktorá neodpovedá na ďalšie zvýšenie dávky morfínu. Môže byť potrebné znížiť dávku morfínu alebo zmeniť opioid.

Má sa pridať toto upozornenie:

Riziko vyplývajúce zo súbežného použitia sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky:

Súbežné použitie <názov lieku> a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpísaní <názov lieku> súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračného útlmu a sedácie. Preto sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

V súhrnoch charakteristických vlastností lieku, ktoré ešte neobsahujú ďalej uvedené znenie o tejto téme, má byť uvedené toto upozornenie:

Morfín má podobný potenciál zneužitia ako iné silné agonistické opioidy, a u pacientov s anamnézou zneužívania alkoholu alebo liekov sa má používať mimoriadne obozretné.

V súhrnoch charakteristických vlastností lieku, ktoré ešte neobsahujú ďalej uvedené znenie o tejto téme, má byť uvedené toto upozornenie:

Závislosť a syndróm z vysadenia (abstinenčný syndróm)

Použitie opioidných analgetík môže byť spojené so vznikom fyzickej a/alebo psychickej závislosti alebo tolerancie. Toto riziko sa zvyšuje s časom používania lieku a s vyššími dávkami. Príznaky možno minimalizovať úpravou dávky alebo dávkovej formy a postupným vysadením morfínu. Individuálne príznaky sú uvedené v časti 4.8.

Má sa pridať toto upozornenie:

Rifampicín môže znížiť plazmatické koncentrácie morfínu. Počas liečby a po liečbe rifampicínom je potrebné monitorovať analgetický účinok morfínu a upraviť dávky morfínu.

- Časť 4.5

Má sa pridať toto upozornenie:

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky:

Súbežné použitie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračného útlmu, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

- Časť 4.6

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že morfín môže znížiť plodnosť (pozri časť 5.3. preklinické údaje o bezpečnosti).

Gravidita

Novorodencov, ktorých matky užívali počas gravidity opioidné analgetiká, je potrebné monitorovať z hľadiska prejavov neonatálneho abstinenčného syndrómu. Liečba môže zahŕňať opioid a podpornú starostlivosť.

- Časť 4.8

Držitelia rozhodnutia o registrácii, ktorí už majú termíny nižšie zahrnuté vo svojich informáciách o lieku v časti 4.8, majú zachovať svoju vypočítanú frekvenciu v prípade všetkých ďalej uvedených nežiaducich účinkov.

Do triedy orgánových systémov Poruchy imunitného systému s neznámou frekvenciou sa má pridať tento nežiaduci účinok (účinky): **anafylaktoidné reakcie**

Do triedy orgánových systémov Poruchy nervového systému s neznámou frekvenciou sa má pridať tento nežiaduci účinok (účinky): **alodýnia, hyperalgézia (pozri časť 4.4)**

Do triedy orgánových systémov Poruchy nervového systému s neznámou frekvenciou sa má pridať tento nežiaduci účinok (účinky): **hyperhidróza**

Do triedy orgánových systémov Poruchy gastrointestinálneho traktu sa má pridať tento nežiaduci účinok (účinky) s neznámou frekvenciou: **sucho v ústach**

Majú sa pridať nasledujúce príznaky ako príznaky vysadenia lieku, napr. v časti 4.8c) Opis vybraných nežiaducich účinkov pod tabuľku s nežiaducimi účinkami: **dysforická nálada, úzkosť**

Do triedy orgánových systémov Psychické poruchy sa má pridať tento nežiaduci účinok (účinky) s neznámou frekvenciou: **závislosť**

Do triedy orgánových systémov Celkové poruchy a reakcie v mieste podania sa má pridať tento nežiaduci účinok (účinky) s neznámou frekvenciou: **syndróm z vysadenia lieku (abstinenčný syndróm)**

V časti 4.8c) Opis vybraných nežiaducich účinkov alebo v podobnej časti pod tabuľkou s nežiaducimi účinkami má byť uvedený tento text:

lieková závislosť a syndróm z vysadenia (abstinenčný syndróm)

Použitie opioidných analgetík môže byť spojená so vznikom fyzickej a/alebo psychickej závislosti alebo tolerancie. Ak sa podávanie opioidov náhle vysadí alebo ak sa podávajú antagonisty opioidov, môže sa vyskytnúť abstinenčný syndróm, alebo niekedy sa môže vyskytnúť medzi podaním dávok. Liečba je uvedená v časti 4.4.

K fyziologickým príznakom z vysadenia patrí: Bolesť tela, triaška, syndróm nepokojných nôh, hnačka, abdominálna kolika, nevoľnosť, príznaky podobné chrípke, tachykardia a mydriáza. K psychickým príznakom patrí dysforická nálada, úzkosť a podráždenosť. Pri liekovej závislosti sa často vyskytuje silná túžba po droge (lieku).

- Časť 4.9

V časti 4.9 sa majú pridať tieto príznaky predávkovania:

Príznaky

Môže sa vyskytnúť úmrtie v dôsledku zlyhania dýchania.

Aspiračná pneumónia.

- Časť 5.3

Má sa pridať táto informácia:

U samcov potkanov bola hlásená znížená plodnosť a poškodenie chromozómov v gamétach.

Písomná informácia pre používateľa

- 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> X

Upozornenia a opatrenia

Ak sa u vás počas <užívania> <používania> X vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, povedzte to svojmu lekárovi <alebo> <lekárnikovi> <alebo zdravotnej sestre>:

- **Zvýšená citlivosť na bolesť napriek tomu, že užívate zvyšujúce sa dávky (hyperalgézia). Váš lekár rozhodne, či budete potrebovať zmenu dávky alebo zmenu silného analgetika (lieku proti bolesti), (pozri časť 2).**
- **Slabosť, únava, nechúť do jedla, nevoľnosť, vracanie alebo nízky krvný tlak. Môže to byť príznak príliš nízkej produkcie hormónu kortizolu v nadobličkách a možno budete potrebovať hormonálnu liečbu.**
- **Strata libida, impotencia, zastavenie menštruácie. Dôvodom môže byť znížená tvorba pohlavných hormónov.**
- **Ak ste boli niekedy závislý od liekov alebo alkoholu. Ak cítite, že sa stávate závislým od X počas jeho používania, takisto to povedzte. Možno ste začali veľa myslieť na to, kedy môžete užiť ďalšiu dávku, dokonca aj v prípade, že ju nepotrebuje na zmiernenie bolesti.**

- **Abstinenčné príznaky alebo závislosť. Najčastejšie abstinenčné príznaky sú uvedené v časti 3. Ak sa to vyskytne, váš lekár môže zmeniť druh lieku alebo čas medzi dávkami.**

Iné lieky a X

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať iné lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je to mimoriadne dôležité, ak užívate niektorý z liekov uvedených nižšie alebo lieky na:

- **Rifampicín na liečbu napr. tuberkulózy**
- **Súbežné použitie X a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko ospalosti, ťažkostí pri dýchaní (respiračný útlm), kómy a môže ohroziť život. Preto sa má súbežné použitie zvážiť len v prípade, že nie sú k dispozícii iné možnosti liečby. Ak vám však lekár predpíše X spolu so sedatívami, má obmedziť dávku a trvanie súbežnej liečby. Povedzte svojmu lekárovi o všetkých sedatívach, ktoré užívate a presne dodržiavajte odporúčania svojho lekára týkajúce sa dávky. Môže byť užitočné informovať priateľov alebo príbuzných o prejavoch a príznakoch uvedených vyššie. Ak sa u vás vyskytnú takéto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.**

Tehotenstvo <a><, > dočenie <a plodnosť>

Ak sa X používa dlhý čas počas tehotenstva, existuje riziko, že novorodenec bude mať (abstinenčné) príznaky z vysadenia lieku, ktoré musí lekár liečiť.

- 3. Ako <užívať> <používať> X

Podľa potreby sa má pridať táto informácia:

<Ak <užijete> <použijete> viac X, ako máte>

Ľudia, ktorí sa predávkovali, môžu **dostať pneumóniu (zápal pľúc) po vdýchnutí zvratku alebo cudzieho predmetu, pričom k príznakom môže patriť dýchavičnosť, kašeľ a horúčka.**

Ľudia, ktorí sa predávkovali, môžu mať tiež **ťažkosti pri dýchaní vedúce k bezvedomiu alebo dokonca k smrti.**

Ak prestanete používať X

Nezastavujte liečbu liekom X, ak ste sa nedohodli so svojím lekárom. Ak chcete zastaviť liečbu liekom X, opýtajte sa svojho lekára, ako pomaly znižovať dávku, aby ste predišli abstinenčným príznakom. K abstinenčným príznakom môže patriť bolesť tela, triaška, hnačka, bolesť žalúdka, nevoľnosť, príznaky podobné chrípke, rýchly srdcový pulz a rozšírené zrenice. K psychickým príznakom patrí intenzívny pocit nespokojnosti, úzkosť a podráždenosť.

- 4. Možné vedľajšie účinky

V súlade so šablónou QRD sa má na začiatku časti pridať nasledujúca informácia, pretože sa považuje za dôležitú.

V písomných informáciách pre používateľa, ktoré ešte neobsahujú informácie o tejto téme, má byť uvedený tento text:

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Dôležité vedľajšie účinky alebo príznaky, ktoré si treba všímať a čo robiť, ak sa u vás vyskytnú:

- **Závažná alergická reakcia, ktorá spôsobuje ťažkosti pri dýchaní alebo závrat.**

Ak sa u vás vyskytnú tieto závažné vedľajšie účinky, ihneď sa obráťte na lekára.

Má sa pridať nasledujúci nežiaduci účinok (účinky) s neznámou frekvenciou, držiteľia rozhodnutia o registrácii, ktorí už majú vo svojej písomnej informácii pre používateľa uvedené podobné znenie, majú zachovať svoju vypočítanú frekvenciu:

- **Zvýšená citlivosť na bolesť**
- **Potenie**
- **Sucho v ústach**
- **Abstinenčné príznaky alebo závislosť (príznaky sú uvedené v časti 3: Ak prestanete užívať X).**

Lieky obsahujúce morfín povolené na injekciu/infúziu

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 6.2

Má sa pridať toto upozornenie:

V prípade roztokov morfíniumsulfátu a 5-fluóruracilu sa preukázala fyzikálno-chemická inkompatibilita (tvorba zrazenín).

Písomná informácia pre používateľa

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

V prípade roztokov morfíniumsulfátu a 5-fluóruracilu sa preukázala fyzikálno-chemická inkompatibilita (tvorba zrazenín).

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júni 2018
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	11. august 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	10. októbra 2018