

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja  
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za morfin, morfin/ciklizin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Odbor PRAC je na podlagi poročanja iz obdobja trženja in podatkov iz literature presodil, da je treba posodobiti informacije o zdravilu z vključitvijo opozoril o akutnem sindromu bolečine v prsih pri bolnikih s srpastocelično boleznijo, o insuficienci nadledvične žleze, hipogonadizmu po dolgotrajni uporabi, potencialno smrtnih interakcijah z benzodiazepini, interakcijah z rifampicinom (ki privedejo do zmanjšane analgetičnega učinka) in hiperalgeziji, ki so jo opazili predvsem pri velikih odmerkih.

Razpoložljivi podatki podpirajo tudi vključitev anafilaktoidne reakcije, anksioznosti in disforije (kot simptomov odtegnitve zdravila), hiperhidroze, suhih ust, odvisnosti, sindroma odtegnitve zdravila ter alodinije in hiperalgezije kot neželenih učinkov v informacije o zdravilu.

Na podlagi nekliničnih podatkov, ki kažejo na zmanjšano plodnost in tveganje za kromosomske poškodbe, je treba posodobiti tudi ustrezna poglavja informacij o zdravilu.

Ker so pri novorojenčkih mater, zdravljenih z opiodi, opazili neonatalni abstinenčni sindrom, so bile ustrezne informacije navedene v ustrezna poglavja informacij o zdravilu.

Poleg tega so bila v luči razpoložljivih podatkov o odvisnosti, zlorabi in odtegnitvi poudarjena ustrezna priporočila in opozorila v informacijah o zdravilu, da odražajo ustrezne dejavnike tveganja in simptome. Nadalje so bila v ustrezna poglavja informacij o zdravilu, ki obravnavajo preveliko odmerjanje, dodana tveganja za smrt in aspiracijsko pljučnico.

Pri zdravilih, odobrenih za injiciranje/infundiranje, so v kombinaciji s 5-fluorouracilom opazili nastanek oborine, zato je ta inkompatibilnost vključena v ustrezna poglavja informacij o zdravilu za ta zdravila.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za morfin, morfin/ciklizin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) morfin, morfin/ciklizin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo morfin, morfin/ciklizin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)  
za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je prečrtano)

## ***Vsi imetniki dovoljenj za promet z zdravilom***

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.2:

#### **Prekinitev zdravljenja**

**Ob nenadni prekinitvi dajanja opioidov se lahko sproži odtegnitveni sindrom. Zato je treba pred prekinitvijo odmerke zniževati postopoma.**

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

#### **Akutni sindrom bolečine v prsih pri bolnikih s srpastocelično boleznijo**

**Zaradi morebitne povezave med akutnim sindromom bolečine v prsih in uporabo morfina pri bolnikih s srpastocelično boleznijo, ki se zdravijo z morfinom med vazookluzivno krizo, je potrebno skrbno spremljanje simptomov akutnega sindroma bolečine v prsih.**

V povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki še ne vsebujejo informacij o tej temi, je treba v poglavje 4.4 vključiti naslednje besedilo:

#### **Insuficienca nadledvične žleze**

**Opioidni analgetiki lahko povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvične žleze, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi insuficiencie nadledvične žleze lahko vključujejo npr. navzejo, bruhanje, pomanjkanje apetita, utrujenost, oslabelost, omotico ali nizek krvni tlak.**

V povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki še ne vsebujejo informacij o tej temi, je treba v poglavje 4.4 vključiti naslednje besedilo:

#### **Znižane vrednosti spolnih hormonov in zvišane vrednosti prolaktina**

**Dolgotrajna uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z znižanimi vrednostmi spolnih hormonov in zvišanimi vrednostmi prolaktina. Simptomi vključujejo zmanjšan libido, impotenco ali amenorejo.**

Dodati je treba naslednje opozorilo:

**Zlasti pri velikih odmerkih se lahko pojavi hiperalgezija, ki se ne odziva na nadaljnje povečevanje odmerka morfina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka morfina ali zamenjava opioidnega zdravila.**

Dodati je treba naslednje opozorilo:

**Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil:**

**Sočasna uporaba zdravila <ime zdravila> in sedativov, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje s temi pomirjevali namenjeno za bolnike, pri katerih niso mogoče alternativne možnosti zdravljenja. V primeru odločitve za sočasno predpisovanje zdravila <ime zdravila> in pomirjeval je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek, zdravljenje pa mora biti čim krajše.**

**Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo bolnike in njihove negovalce seznaniti s temi simptomi (glejte poglavje 4.5).**

V povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki še ne vsebujejo spodnjega besedila o tej temi, je treba vključiti naslednje opozorilo:

**Morfin ima podoben potencial za zlorabo kot drugi močni opioidni agonisti in ga je treba pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali drog uporabljati zelo previdno.**

V povzetke glavnih značilnosti zdravila, ki še ne vsebujejo spodnjega besedila o tej temi, je treba vključiti naslednje opozorilo:

**Odvisnost in odtegnitveni (abstinenčni) sindrom**

**Uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z razvojem telesne in/ali psihološke odvisnosti ali tolerance. Tveganje se povečuje s trajanjem uporabe zdravila in z večjimi odmerki. Simptomi se lahko zmanjšajo s prilagoditvijo odmerka ali farmacevtske oblike ter postopno odtegnitvijo morfina. Za posamezne simptome glejte poglavje 4.8.**

Dodati je treba naslednje opozorilo:

**Rifampicin lahko zniža koncentracijo morfina v plazmi. Med zdravljenjem in po zdravljenju z rifampicinom je treba spremljati analgetični učinek morfina in odmerek morfina prilagoditi.**

- Poglavlje 4.5

Dodati je treba naslednje opozorilo:

**Pomirjevala, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:**

**Sočasna uporaba opioidov in pomirjeval, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, zaradi aditivnega učinka na depresijo CŽS povečuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).**

- Poglavlje 4.6

Plodnost

**Študije na živalih so pokazale, da morfin lahko zmanjša plodnost (glejte poglavje 5.3. Predklinični podatki o varnosti).**

Nosečnost

**Novorojenčke, katerih matere so med nosečnostjo prejemale opioidne analgetike, je treba spremljati glede znakov neonatalnega odtegnitvenega (abstinenčnega) sindroma. Zdravljenje lahko vključuje opioidno zdravilo in podporno oskrbo.**

- Poglavlje 4.8

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ki imajo spodnje pogoje že vključene v poglavje 4.8 informacij o zdravilu, morajo ohraniti svoje izračunane pogostnosti za vse spodaj navedene neželene učinke.

Organskemu sistemu „Bolezni imunskega sistema“ je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo: **anafilaktoidne reakcije**

Organskemu sistemu „Bolezni živčevja“ je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo: **alodinija, hiperalgezija (glejte poglavje 4.4)**

Organskemu sistemu „Bolezni živčevja“ je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo: **hiperhidroza**

Organskemu sistemu „Bolezni prebavil“ je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo: **suha usta**

Naslednje simptome je treba dodati kot simptome odtegnitve zdravila, npr. v poglavje 4.8 c) Opis izbranih neželenih učinkov pod preglednico z neželenimi učinki zdravila: **disforija, anksioznost**

Organskemu sistemu „Psihiatrične bolezni“ je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo: **odvisnost**

Organskemu sistemu „Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije“ je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo: **odtegnitveni (abstinenčni) sindrom**

V poglavje 4.8 c) Opis izbranih neželenih učinkov ali v podobno poglavje pod preglednico z neželenimi učinki zdravila je treba vključiti naslednje besedilo:

**odvisnost od zdravila in odtegnitveni (abstinenčni) sindrom**

**Uporaba opioidnih analgetikov je lahko povezana z razvojem telesne in/ali psihološke odvisnosti ali tolerance. Abstinenčni sindrom se lahko sproži ob nenadni prekinitvi dajanja opioidov ali ob dajanju opioidnih antagonistov, včasih pa do njega pride tudi med odmerki. Za njegovo obravnavo glejte poglavje 4.4.**

**Fiziološki odtegnitveni simptomi vključujejo: bolečine v telesu, tremor, sindrom nemirnih nog, diarejo, abdominalno koliko, navzejo, gripi podobne simptome, tahikardijo in midriazo. Psihološki simptomi vključujejo disforijo, anksioznost in razdražljivost. Pri odvisnosti od zdravila se pogosto pojavi „hlepenje po zdravilu“.**

- Poglavje 4.9

V poglavje 4.9 je treba dodati naslednje simptome prevelikega odmerjanja:

Simptomi

**Zaradi dihalne odpovedi lahko pride do smrti.**

**Aspiracijska pljučnica.**

- Poglavje 5.3

Dodati je treba naslednje informacije:

**Pri samcih podgan so poročali o zmanjšani plodnosti in kromosomskih poškodbah v gametah.**

**Navodilo za uporabo**

- 2. Kaj morate vedeti, preden <boste vzeli> <boste uporabili> zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi

Če med <jemanjem> <uporabo> zdravila X opazite katerega od naslednjih simptomov, se posvetujte z zdravnikom <ali> <farmacevtom> <ali medicinsko sestro>:

- **Povečana občutljivost za bolečino kljub temu, da jemljete čedalje večje odmerke (hiperalgezija). Zdravnik se bo odločil, ali potrebujete spremembo odmerka ali pa zamenjavo močnega analgetika (protibolečinskega zdravila) (glejte poglavje 2).**
- **Oslabelost, utrujenost, pomanjkanje apetita, siljenje na bruhanje, bruhanje ali nizek krvni tlak. To je lahko simptom, da nadledvične žleze proizvajajo premalo hormona kortizola; morda boste morali jemati nadomestke hormonov.**
- **Izguba libida, impotenca, izguba menstruacije. To je lahko posledica zmanjšane nastajanja spolnih hormonov.**
- **Če ste bili kdaj odvisni od drog ali alkohola. Povejte tudi, če se vam zdi, da med uporabo zdravila X postajate odvisni od njega. Morda ste začeli veliko razmišljati o tem, kdaj lahko vzamete naslednji odmerek, tudi če ga ne potrebujete zaradi bolečine.**

- **odtegnitveni (abstinenčni) simptomi ali odvisnost. Najpogostejši odtegnitveni simptomi so navedeni v poglavju 3. Če pride do tega, vam bo zdravnik morda zamenjal vrsto zdravila ali spremenil interval med odmerki.**

Druga zdravila in zdravilo X

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

To je zlasti pomembno, če jemljete katero od spodaj navedenih zdravil ali zdravila za:

- **rifampicin za zdravljenje npr. tuberkuloze**
- **Sočasna uporaba zdravila X in pomirjeval, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, poveča tveganje za zaspanost, težave z dihanjem (depresijo dihanja), komo in je lahko smrtno nevarna. Zato je sočasna uporaba upravičena le, kadar druge možnosti zdravljenja niso mogoče. Če vam zdravnik vseeno predpiše zdravilo X skupaj s pomirjevali, vam mora omejiti odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja. Povejte zdravniku za vsa pomirjevala, ki jih jemljete, in skrbno upoštevajte njegovo priporočilo glede odmerka. Lahko bi bilo koristno, da prijateljem ali sorodnikom poveste, naj bodo pozorni na zgoraj opisane znake in simptome. Posvetujte se z zdravnikom, kadar občutite takšne simptome.**

Nosečnost <in> <,>dojenje <in> plodnost>

**Če zdravilo X uporabljate dlje časa med nosečnostjo, obstaja tveganje, da se bodo pri novorojenčku pojavili simptomi odtegnitve (abstinence) od zdravila, kar mora zdravnik zdraviti.**

- 3. Kako <jemati> <uporabljati> zdravilo X

Dodati je treba naslednje informacije, kot ustreza:

**<Če ste <vzeli> <uporabili> večji odmerek zdravila X, kot bi smeli>**

Pri osebah, ki so vzele prevelik odmerek, se lahko **pojavi pljučnica zaradi vdihovanja bruhanja ali tujkov, simptomi pa lahko vključujejo zasoplost, kašelj in zvišano telesno temperaturo.**

**Osebe, ki so vzele prevelik odmerek, lahko imajo tudi težave z dihanjem, ki privedejo do nezavesti ali celo smrti.**

Če ste prenehali uporabljati zdravilo X

**Zdravljenja z zdravilom X ne prekinite, razen v dogovoru z zdravnikom. Če želite prekiniti zdravljenje z zdravilom X, prosite zdravnika, naj vam počasi zmanjša odmerek, tako da se ne bodo pojavili odtegnitveni simptomi. Odtegnitveni simptomi lahko vključujejo bolečine v telesu, tresenje, drisko, bolečino v želodcu, siljenje na bruhanje, gripi podobne simptome, hiter srčni utrip in razširjene zenice. Psihološki simptomi vključujejo močan občutek nezadovoljstva, tesnoba in razdražljivost.**



- 4. Možni neželeni učinki

V skladu s predlogo za pregled kakovosti dokumentov (QRD) je treba na začetek poglavja dodati naslednje informacije, ki veljajo za pomembne.

V navodila za uporabo, ki še ne vsebujejo informacij o tej temi, je treba vključiti naslednje besedilo:

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pomembni neželeni učinki ali simptomi, na katere morate biti pozorni, in ukrepanje v primeru njihovega pojava:

- **Resna alergijska reakcija, ki povzroča težave z dihanjem ali omotico.**

Če se pri vas pojavijo ti pomembni neželeni učinki, se takoj obrnite na zdravnika.

Treba je dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo; imetniki dovoljenj z zdravili, ki imajo podobno besedilo že vključeno v svoje navodilo za uporabo, naj ohranijo izračunano pogostnost:

- **povečana občutljivost za bolečino**
- **znojenje**
- **suha usta**
- **odtegnitveni simptomi ali odvisnost (za simptome glejte poglavje 3: Če ste prenehali jemati zdravilo X)**

### ***Zdravila, ki vsebujejo morfin, odobrena za injiciranje/infundiranje***

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 6.2

Dodati je treba naslednje opozorilo:

**Med raztopinami morfinijevega sulfata in 5-fluorouracilom so dokazali fizikalno-kemijsko inkompatibilnost (nastanek oborin).**

#### **Navodilo za uporabo**

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

**Med raztopinami morfinijevega sulfata in 5-fluorouracilom so dokazali fizikalno-kemijsko inkompatibilnost (nastanek oborin).**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	11. avgust 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	10. oktober 2018