

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet morfiini ja morfiini/tsükliisiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

- Arvestades kirjandusest ja spontaansetest teadetest saadud kättesaadavaid andmeid **ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (AGEP)** kohta, sealhulgas mõnel juhul tihedat ajalist seost, nähtude taandumist ja usutavat toimetehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et morfiini, morfiini/tsükliisiini ja AGEPi põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et morfiini ja morfiini/tsükliisiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.
- Arvestades kirjandusest kättesaadavaid andmeid **hüpoventilatsiooni suurenenud riski kohta samaaegse ravi korral gabapentiini või pregabaliiniga** ning usutavat toimetehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et morfiini, morfiini/tsükliisiini ja respiratoorse depressiooni suurenenud riski põhjuslik seos samaaegse ravi korral gabapentiini või pregabaliiniga on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et morfiini ja morfiini/tsükliisiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.
- Arvestades kirjandusest kättesaadavaid andmeid **tsentraalse uneapnoe** kohta ja spontaanseid teateid, sealhulgas mõnel juhul tihedat ajalist seost, nähtude taandumist kasutamise lõpetamisel ja taasteket kasutamise taasalustamisel, ning usutavat toimetehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et morfiini, morfiini/tsükliisiini ja tsentraalse uneapnoe põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et morfiini ja morfiini/tsükliisiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.
- Arvestades kirjandusest ja spontaansetest teadetest kättesaadavaid andmeid **pankreatiidi / Oddi sfinkteri spasmikohta**, sealhulgas mõnel juhul tihedat ajalist seost, nähtude taandumist kasutamise lõpetamisel ja taasteket kasutamise taasalustamisel, ning usutavat toimetehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et morfiini, morfiini/tsükliisiini ja pankreatiidi / Oddi sfinkteri spasmi põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et morfiini ja morfiini/tsükliisiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.
- Arvestades kirjanduses avaldatud aruandeid ja muude opioidravimite korral võetud varasemaid meetmeid, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et **opioidide tarvitamise häire** lisateave tuleb teatada ravimi määrajatele ja patsientidele. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et morfiini ja morfiini/tsükliisiini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Morfiini ja morfiini/tsükliisiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et morfiini ja morfiini/tsükliisiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada

müügilube ka teistele morfiini ja morfiini/tsükliini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel / müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

Valuravi näidustusega ravimite korral:

- Lõik 4.2

Manustamisviis

...

Ravi eesmärgid ja ravi lõpetamine

Enne ravimiga [ravimi nimetus] ravi alustamist tuleb patsiendiga kokku leppida ravistrateegia, sealhulgas ravi kestus ja eesmärgid, ning ravi lõpetamise kava vastavalt valuravi suunistele. Ravi ajal peavad arst ja patsient omavahel sageli suhtlema, et hinnata ravi jätkamise vajadust, kaalutleda ravi lõpetamist ja kohandada vajaduse korral annuseid. Kui patsient ei vaja enam ravi ravimiga [ravimi nimetus], võib olla soovitatav annust järk-järgult vähendada, et ennetada võõrutussümptomeid. Piisava valuvaigistava toime puudumisel tuleb arvestada hüperalgeesia, tolerantsuse ja põhihaiguse progresseerumise võimalust (vt lõik 4.4).

Ravi kestus

Ravimit [ravimi nimetus] ei tohi kasutada kauem kui vaja.

Asendusravi näidustusega ravimite korral:

- Lõik 4.2

Manustamisviis

...

Ravi eesmärgid ja ravi lõpetamine

Enne ravi alustamist ravimiga [ravimi nimetus] tuleb patsiendiga kokku leppida ravistrateegia, sealhulgas ravi kestus ja ravieesmärgid. Ravi ajal peavad arst ja patsient omavahel sageli suhtlema, et hinnata ravi jätkamise vajadust, kaalutleda ravi lõpetamist ja kohandada vajaduse korral annuseid. Kui patsient ei vaja enam ravi ravimiga [ravimi nimetus], võib olla soovitatav annust järk-järgult vähendada, et ennetada võõrutussümptomeid (vt lõik 4.4.)

Ravi kestus

Ravimit [ravimi nimetus] ei tohi kasutada kauem kui vaja.

Kõigi ravimite korral:

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Unega seotud hingamishäired

Opioidid võivad põhjustada unega seotud hingamishäireid, sealhulgas tsentraalset uneapnoed ja unega seotud hüpokseemiat. Opioidide kasutamine suurendab annusest sõltuvalt tsentraalse uneapnoe riski. Kaalutlege opioidide koguanuse vähendamist tsentraalse uneapnoega patsientidel.

[...]

Rasked naha kõrvaltoimed

Seoses morfiinraviga on teatatud ägedast generaliseerunud eksantematoosist (AGEP), mis võib olla eluohtlik või surmav. Enamik neist reaktsioonidest tekkis esimese 10 ravipäeva jooksul. Patsiente tuleb teavitada ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi nähtudest ja sümptomitest ning soovitada neil pöörduda arsti poole sümptomite ilmnemisel.

Kui ilmnevad neile nahareaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi morfiiniga lõpetada ja kaaluda alternatiivse ravimi kasutamist.

[...]

Hepatobiliaarsed häired

Morfiin võib põhjustada Oddi sfinkteri düsfunktsiooni ja spasmi, suurendades seega rõhku sapiteedes, mis suurendab sapiteedega seotud sümptomite ja pankreatiidi tekke riski.

[...]

Opioidide tarvitamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

Tolerantsus ning füüsiline ja/või psühholoogiline sõltuvus võivad tekkida opioidide, näiteks ravimi [ravimi nimetus] korduval manustamisel.

Ravimi [ravimi nimetus] korduval kasutamisel võib tekkida opioidide tarvitamise häire. Suurem annus ja pikemaajaline ravi opioididega võivad suurendada opioidide tarvitamise häire tekke riski. Ravimi [ravimi nimetus] kuritarvitamine või tahtlik väärkasutamine võib põhjustada üleannustamist ja/või surma. Opioidide tarvitamise häire tekke risk on suurem neil patsientidel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis (vanemad või õed-vennad) esinenud ainete tarvitamise häireid (sh alkoholitarvitamise häire), kes kasutavad tubakat või kellel on isiklikus anamneesis muid vaimse tervise häireid (nt raske depressioon, ärevus- või isiksusehäired).

Enne ravi alustamist ravimiga [ravimi nimetus] ja ravi ajal tuleb patsiendiga kokku leppida ravieesmärgid ja ravi lõpetamise kava (vt lõik 4.2). Enne ravi ja ravi ajal tuleb patsienti teavitada ka opioidide tarvitamise häire tekke riskist ja nähtudest. Patsiendile tuleb soovitada pöörduda nende nähtude ilmnemisel arsti poole.

Patsiendid vajavad jälgimist ravimi hankevõimalusi otsiva käitumise nähtude suhtes (nt liiga vara uue annuse küsimine). Sellega seoses tuleb läbi vaadata ka samaaegselt kasutatavad opioidid ja psühhoaktiivsed ravimid (nt bensodiasepiinid). Opioidide tarvitamise häire nähtude ja sümptomitega patsientide korral tuleb kaaluda sõltuvushäirete spetsialistiga konsulteerimist.

- Lõik 4.5

Ravimi omaduste kokkuvõttesse, mis veel ei sisalda asjakohast alljärgnevat teksti, tuleb lisada järgmine koostoime.

Morfiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes kasutavad samaaegselt teisi kesknärvisüsteemi depressante, sealhulgas rahusteid või uinuteid, üldanesteetikume, fenotiasiine, teisi trankvilisaatoreid, lihasrelaksante, antihüpertensiivseid ravimeid, **gabapentiini või pregabaliini** ja alkoholi. Nende ravimite manustamisel koos tavaannustes morfiiniga võivad tekkida koostoimed, mis põhjustavad hüpoventilatsiooni, hüpotensiooni, sügavat sedatsiooni või koomat.

- Lõik 4.8

Kõrvaltoimete tabel:

Organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine kõrvaltoime:

Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Organsüsteemi klassi „Respiratoorsed häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine kõrvaltoime:

Tsentraalse uneapnoe sündroom

Organsüsteemi klassi „Seedetrakti häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmised kõrvaltoimed:

Pankreatiit

Organsüsteemi klassi „Maksa ja sapiteede häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmine kõrvaltoime:

Oddi sfinkteri spasm

Müügiloa hoidjad, kes on eespool nimetatud kõrvaltoimed juba lisanud ravimiteabe lõiku 4.8, peavad jätma nende arvutatud esinemissagedused samaks.

Järgmine teave tuleb lisada punkti c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Ravimisõltuvus

Ravimi [ravimi nimetus] korduv kasutamine võib põhjustada ravimisõltuvust isegi terapeutilistes annustes. Ravimisõltuvuse risk võib varieeruda olenevalt patsiendi individuaalsetest riskiteguritest, annustusest ja opioidravi kestusest (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne ravimi [ravimi nimetus] võtmist

Tolerantsus, sõltuvus ja sõltuvushäire

See ravim sisaldab morfiini, mis on opioidravim. Opioidide korduv kasutamine võib vähendada ravimi efektiivsust (tekib tolerantsus: organism harjub ravimiga). Ravimi [ravimi nimetus] korduv kasutamine võib tekitada ka sõltuvust, ravimi kuritarvitamist ja sõltuvushäiret, mis võib põhjustada eluohtlikku üleannustamist. Suuremad annused ja pikemaajaline kasutamine võivad suurendada nende kõrvaltoimete riski.

Sõltuvus või sõltuvushäire võib tekitada tunde, et teil ei ole enam kontrolli selle üle, kui palju ravimit on vaja või kui sageli tuleb seda võtta.

Sõltuvuse või sõltuvushäire tekkimise risk on eri inimestel erinev. Teil võib olla suurem risk, et tekib ravimi [ravimi nimetus] sõltuvus või sõltuvushäire, kui:

- Teie ise või keegi teie perekonnast on alkoholi, mõnda retseptiravimit või ebaseaduslikku uimastit kuritarvitanud või olnud sellest sõltuvuses („sõltuvushäire“).

- Olete suitsetaja.

- Teil on esinenud meeleoluhäireid (depressioon, ärevus- või isiksusehäire) või psühhiaater on teil ravinud muid vaimuhaigusi.

Kui märkate ravimi [ravimi nimetus] võtmise ajal mõnda järgmistest sümptomitest, võib see olla märk sellest, et olete ravimit sõltuv või teil on sõltuvushäire.

- Peate võtma ravimit kauem, kui arst on teile soovitanud.

- Peate võtma soovitatavast annusest rohkem ravimit.

- Kasutate ravimit muudel põhjustel kui määratud näidustused, näiteks rahulikuks jäämiseks või uinumiseks.

- Olete korduvalt, kuid edutult proovinud ravimi kasutamist lõpetada või seda ohjata.

- Kui lõpetate ravimi võtmise, tunnete end halvasti. Pärast ravimi uuesti võtmist tunnete end paremini (võõrutusnähud).

Kui märkate mõnda neist nähtudest, rääkige oma arstiga, et arutada teie jaoks parimat raviviisi, sealhulgas seda, millal on asjakohane ravi lõpetada ja kuidas ravi ohutult lõpetada (vt lõik 3, „Kui te lõpetate [ravimi nimetus] võtmise“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud – Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga [ravimi nimetus]

Ägedast generaliseerunud eksantematoosist (AGEP) on teatatud seoses raviga ravimiga [ravimi nimetus]. Sümptomid tekivad tavaliselt esimese 10 ravipäeva jooksul. Teatage oma arstile, kui teil on pärast ravimi [ravimi nimetus] või muude opioidide võtmist kunagi tekkinud raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuhaavandid. Lõpetage ravimi [ravimi nimetus] kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest: villid, ulatuslik nahaketendus või mädased täpid koos palavikuga.

[...]

Unega seotud hingamishäired

[Ravimi nimetus] võib põhjustada unega seotud hingamishäireid, näiteks uneapnoed (hingamise katkestused une ajal) ja unega seotud hüpokseemiat (vere vähene hapnikusisaldus). Sümptomid võivad olla näiteks hingamise katkestused une ajal, öine ärkamine õhupuuduse tõttu, raskused unes püsimisel või liiguimasus päeva jooksul. Kui täheldate või mõni teine isik täheldab neid sümptomeid, võtke ühendust oma arstiga. Arst võib kaaluda annuse vähendamist.

[...]

Pöörduge arsti poole, kui teil tekib tugev ülakõhuvalu, mis võib kiirata selga, iiveldus, oksendamine või palavik, sest need võivad olla kõhunäärmepõletiku (pankreatiit) ja sapiteede põletikuga seotud sümptomid.

Muud ravimid ja [ravimi nimetus]

Teatage oma arstile või apteekrile, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Paljudel ravimitel võib olla koostoimeid morfiinsulfaadiga selle süstimisel, mis võib nende toimet oluliselt muuta. Need ravimid on näiteks:

- **Gabapentiin või pregabaliin epilepsia ja närviprobleemidest tingitud valu (neuropaatilise valu) raviks**

3. Kuidas ravimit [ravimi nimetus] võtta

<Võtke> <Kasutage> seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst <või apteeker> on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma <arsti> <või> <apteekriga>.>

(Järgmist lauset kohaldatakse morfiini sisaldavate valuraviks heakskiidetud näidustusega ravimite suhtes.)

Arst arutab teiega enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, mida võite eeldada ravimi [ravimi nimetus] kasutamisest, millal ja kui kaua peate seda kasutama, millal võtta ühendust oma arstiga ja millal peate ravi lõpetama (vt ka selles lõigus: „Kui lõpetate [ravimi nimetus] võtmise“).

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage ravimi [ravimi nimetus] kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest:

Raske nahareaktsioon villide, ulatusliku nahaketenduse, mädaste täppide ja palavikuga.
See võib olla haigusseisund, mida nimetatakse ägedaks generaliseerunud
eksantematoosseks pustuloosiks.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- **Uneapnoe (hingamise katkestused une ajal)**

Kõhunäärme põletiku (pankreatiit) ja sapiteede põletiku sümptomid, nt tugev ülakõhuvalu,
mis võib kiirata selga, iiveldus, oksendamine või palavik.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek juunis 2023
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	6. august 2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	5. oktoober 2023