

I priedas

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

Mokslinės išvados

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

- Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių ir spontaninių pranešimų duomenis apie **ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP)**, įskaitant kai kuriais atvejais nustatytą glaudų ryšį laiko požiūriu ir teigiamus vartojimo nutraukimo tyrimo rezultatus, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis morfino bei morfino ir ciklizino derinio vartojimo ryšys su ŪGEP yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* priėjo prie išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra morfino bei morfino ir ciklizino derinio, informacinius dokumentus.
- Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių duomenis apie **didesnę kvėpavimo slopinimo riziką, kai tuo pat metu vartojamas gabapentinas arba pregabalinas**, ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis morfino bei morfino ir ciklizino derinio vartojimo ryšys su padidėjusia kvėpavimo slopinimo rizika, kai tuo pat metu vartojamas gabapentinas arba pregabalinas, yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* priėjo prie išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra morfino bei morfino ir ciklizino derinio, informacinius dokumentus.
- Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių ir spontaninių pranešimų duomenis apie **centrinį miego apnėjos sindromą**, įskaitant kai kuriais atvejais nustatytą glaudų ryšį laiko požiūriu ir teigiamus vartojimo nutraukimo tyrimo rezultatus, taip pat atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis morfino bei morfino ir ciklizino derinio vartojimo ryšys su centriniu miego apnėjos sindromu yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* priėjo prie išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra morfino bei morfino ir ciklizino derinio, informacinius dokumentus.
- Atsižvelgdamas į turimus mokslinių straipsnių ir spontaninių pranešimų duomenis apie **pankreatitą ir (arba) Odi (*Oddi*) rauko spazmą**, įskaitant kai kuriais atvejais nustatytą glaudų ryšį laiko požiūriu ir teigiamus vartojimo nutraukimo tyrimo rezultatus, taip pat atsižvelgdamas į galimą veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis morfino bei morfino ir ciklizino derinio vartojimo ryšys su pankreatitu ir (arba) Odi rauko spazmu yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* priėjo prie išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra morfino bei morfino ir ciklizino derinio, informacinius dokumentus.
- Atsižvelgdamas į mokslinėje literatūroje pateiktas ataskaitas ir ankstesnius veiksmus, kurių imtasi dėl kitų opioidų preparatų, *PRAC* laikosi nuomonės, kad vaistinius preparatus išrašantiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams reikėtų pateikti daugiau informacijos apie **psichikos ir elgesio sutrikimus dėl opioidų vartojimo (angl. *Opioid Use Disorder, OUD*)**. *PRAC* priėjo prie išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra morfino bei morfino ir ciklizino derinio, informacinius dokumentus.

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 bei morfino ir ciklizino derinio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra morfino bei morfino ir ciklizino derinio, 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 bei morfino ir ciklizino derinio, 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, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

Vaistiniai preparatai, skiriami pagal skausmo indikaciją:

- 4.2 skyrius

Vartojimo metodas

...

Gydymo tikslai ir gydymo nutraukimas

Prieš pradėdant gydymą [vaistinio preparato pavadinimas], vadovaujantis skausmo gydymo gairėmis, su pacientu reikėtų susitarti dėl gydymo strategijos, įskaitant gydymo trukmę ir gydymo tikslus, taip pat gydymo nutraukimo planą. Gydymo laikotarpiu gydytojas ir pacientas turėtų dažnai bendrauti, kad būtų galima įvertinti poreikį testuoti gydymą, apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą ir prireikus pakoreguoti vaistinio preparato dozes. Jeigu pacientui nebereikalingas gydymas [vaistinio preparato pavadinimas], rekomenduojama laipsniškai mažinti vaistinio preparato dozę, kad jam nepasireikštų abstinencijos simptomai. Jeigu nepavyksta tinkamai kontroliuoti skausmo, reikėtų atsižvelgti į hiperalgezijos, pripratimo ir pagrindinės ligos progresavimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo trukmė

[Vaistinio preparato pavadinimas] negalima vartoti ilgiau, nei būtina.

Vaistiniai preparatai, skiriami pagal pakaitinės terapijos indikaciją

- 4.2 skyrius

Vartojimo metodas

...

Gydymo tikslai ir gydymo nutraukimas

Prieš pradėdant gydymą [vaistinio preparato pavadinimas], su pacientu reikėtų susitarti dėl gydymo strategijos, įskaitant gydymo trukmę ir gydymo tikslus. Gydymo laikotarpiu gydytojas ir pacientas turėtų dažnai bendrauti, kad būtų galima įvertinti poreikį testuoti gydymą, apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą ir prireikus pakoreguoti vaistinio preparato dozes. Jeigu pacientui nebereikalingas gydymas [vaistinio preparato pavadinimas], rekomenduojama laipsniškai mažinti vaistinio preparato dozę, kad jam nepasireikštų abstinencijos simptomai (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo trukmė

[Vaistinio preparato pavadinimas] negalima vartoti ilgiau, nei būtina.

Visi vaistiniai preparatai

- 4.4 skyrius

Tekstą reikėtų papildyti toliau nurodytu įspėjimu:

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai

Opioidai gali sukelti su miegu susijusius kvėpavimo sutrikimus, įskaitant centrinį miego apnėjos sindromą (CMAS) ir su miegu susijusią hipoksemiją. Vartojant opioidus, CMAS rizika didėja priklausomai nuo dozės dydžio. Pacientams, kuriems diagnozuotas CMAS, reikėtų apsvarstyti galimybę sumažinti bendrą opioidų dozę.

[...]

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gauta pranešimų apie taikant gydymą morfinu pacientams išsivysčiusią ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kuri gali būti pavojinga gyvybei ar lemti paciento mirtį. Dauguma šių reakcijų pasireiškė per pirmąsias 10 gydymo dienų. Pacientus reikėtų informuoti apie ŪGEP požymius ir simptomus ir paaiškinti, kad, pasireiškus tokiems simptomams, būtina kreiptis pagalbos į gydytoją.

Pasireiškus šias odos reakcijas leidžiantiems įtarti požymiams ir simptomams, reikėtų nutraukti gydymą morfinu ir apsvarstyti galimybę skirti kitą vaistinį preparatą.

[...]

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Morfinas gali sukelti Odi (*Oddi*) rauko funkcijos sutrikimą ir spazmą, dėl to gali pakilti slėgis tulžies latakuose ir padidėti tulžies latakų simptomų ir pankreatito rizika.

[...]

Psichikos ir elgesio sutrikimai dėl opioidų vartojimo (piktnaudžiavimas ir priklausomybė)

Pakartotinai vartojant opioidus, pvz., [vaistinio preparato pavadinimas], galima priprasti prie šių vaistinių preparatų ir gali atsirasti fizinė ir (arba) psichologinė priklausomybė nuo jų.

Pakartotinis [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimas gali sukelti psichikos ir elgesio sutrikimus dėl opioidų vartojimo (angl. *Opioid Use Disorder*, OUD). Vartojant didesnę opioidų dozę ir ilgiau tęsiant gydymą opioidais, gali padidėti OUD atsiradimo rizika. Piktnaudžiaujant <vaistinio preparato pavadinimas> arba samoningai jį vartojant netinkamai, galima jo perdozuoti ir (arba) mirti nuo šio vaisto. Didesnė OUD atsiradimo rizika kyla tiems pacientams, kuriems patiems ar kurių šeimos nariams (tėvams ar broliams ir seserims) buvo nustatyta psichikos ir elgesio sutrikimų dėl psichoaktyviųjų medžiagų vartojimo (įskaitant psichikos ir elgesio sutrikimus dėl alkoholio vartojimo), taip pat vartojantiems tabako gaminius arba pacientams, kuriems buvo diagnozuota kitų psichikos sveikatos sutrikimų (pvz., didžioji depresija, nerimas ir asmenybės sutrikimai).

Prieš pradėdant gydymą [vaistinio preparato pavadinimas] ir gydymo juo laikotarpiu, su pacientu reikėtų susitarti dėl gydymo tikslų ir gydymo nutraukimo plano (žr. 4.2 skyrių). Prieš pradėdant gydymą ir gydymo laikotarpiu pacientą taip pat reikėtų informuoti apie OUD keliama riziką ir jų požymius. Pacientus reikėtų informuoti, kad, atsiradus šiems požymiams, jie turėtų kreiptis į savo gydytoją.

Reikės stebėti, ar nėra požymių, kad pacientas ieško galimybės gauti vaistinio preparato (pvz., pernelyg anksti prašo atnaujinti vaistinio preparato receptą). Be kita ko, reikėtų peržiūrėti paciento tuo pat metu vartojamus opioidus ir psichiką veikiančius vaistinius preparatus (pvz., benzodiazepinus). Pacientams, kuriems pasireiškia OUD požymiai ir simptomai, reikėtų pasiūlyti apsvarstyti galimybę pasikonsultuoti su priklausomybės ligų gydytoju.

- 4.5 skyrius

Į preparato charakteristikų santraukas, kuriose dar nėra toliau pateiktos formuluotės šia tema, reikėtų įtraukti toliau nurodytą informaciją apie sąveiką.

Morfiną reikėtų atsargiai skirti pacientams, kuriems tuo pat metu taikomas gydymas kitais centrinės nervų sistemos depresantais, įskaitant raminamuosius vaistinius preparatus arba hipnotikus, bendrajai nejautrai naudojamus vaistinius preparatus, fenotiazinus, kitus trankviliantus, raumenų relaksantus, vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, **gabapentiną arba pregabalina**, ir kurie vartoja alkoholį. Šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu su įprastinėmis morfino dozėmis, gali pasireikšti jų sąveikos sukeltas poveikis, kuris gali sukelti kvėpavimo slopinimą, hipotenziją, gilią sedaciją arba komą.

- 4.8 skyrius

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

OSK „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant, kad jos dažnis nežinomas:

ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP).

OSK „Akių sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant, kad jos dažnis nežinomas:

centrinis miego apnėjos sindromas.

OSK „Virškinimo trakto sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant, kad jų dažnis nežinomas:

pankreatitas.

OSK „Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, nurodant, kad jos dažnis nežinomas:

Odi (Oddi) rauko spazmas.

Registruotojai, kurie pirmiau nurodytas nepageidaujamas reakcijas jau buvo įtraukę į savo vaistinio preparato informacinių dokumentų 4.8 skyrių, turėtų nurodyti tą patį apskaičiuotą jų dažnį.

C poskyrį „Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“ reikėtų papildyti toliau nurodyta informacija.

Priklausomybė nuo vaistinių preparatų

Pakartotinai vartojant [vaistinio preparato pavadinimas], gali išsivystyti priklausomybė nuo vaistinio preparato, net jei vaistinis preparatas vartojamas terapinėmis dozėmis. Priklausomybės nuo vaistinių preparatų atsiradimo rizika gali skirtis priklausomai nuo individualių paciento rizikos veiksnių, vaistinio preparato dozės ir gydymo opioidais trukmės (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant <vaistinio preparato pavadinimas>

Pripratimas, priklausomybė ir priklausomybės sindromas

Šio vaisto sudėtyje yra morfino, kuris yra opioidinis vaistas. Pakartotinai vartojant opioidus, vaistas gali būti ne toks veiksmingas (priprantama prie jo poveikio ir tai vadinama pripratimu). Pakartotinai vartojant [vaistinio preparato pavadinimas], taip pat gali atsirasti priklausomybė nuo šio vaisto, galite pradėti juo piktnaudžiauti ir jums gali išsivystyti priklausomybės sindromas, dėl to galite perdozuoti vaisto, o tai yra pavojinga gyvybei. Vaistinį preparatą vartojant didesnėmis dozėmis ir ilgesnį laiką, šio šalutinio poveikio rizika gali padidėti.

Išsivysčius priklausomybei nuo šio vaisto arba priklausomybės sindromui, jūs galite pajusti, kad nebekontroliuojate to, kokią vaisto dozę vartojate arba kiek dažnai tą vaistą vartojate.

Rizika tapti priklausomu nuo vaisto ar susirgti priklausomybės sindromu skiriasi kiekvienu konkrečiu atveju. Jums gali kilti didesnė priklausomybės nuo [vaistinio preparato pavadinimas] atsiradimo rizika, jeigu:

- jūs ar kuris nors iš jūsų šeimos narių kada nors piktnaudžiavote alkoholiu, receptiniais vaistais ar narkotikais arba buvote nuo jų priklausomas (-a);

- jūs rūkote;

- jums kada nors buvo pasireiškęs nuotaikos sutrikimas (depresija, nerimavimas arba asmenybės sutrikimas) arba jūs buvote gydomas (-a) psichiatro nuo kitų psichikos ligų.

Jeigu vartodamas (-a) [vaistinio preparato pavadinimas], pastebėtumėte bent vieną iš toliau nurodytų požymių, tai gali būti ženklas, kad jūs tapote priklausomas (-a) nuo šio vaisto arba jums išsivystė priklausomybės sindromas:

– jums reikia vartoti vaistą ilgiau, nei rekomendavo gydytojas;

– jums reikia didesnės vaisto dozės, nei rekomenduojama;

– vaistą vartojate ne dėl tų priežasčių, dėl kurių jums šis vaistas buvo išrašytas, o dėl kitų priežasčių, pvz., tam, kad išliktumėte ramus (-i) arba ramiau miegotumėte;

– jūs ne kartą nesėkmingai mėginote atsisakyti šio vaisto arba kontroliuoti jo vartojimą;

– nustojęs (-usi) vartoti vaistą, jūs jaučiatės prastai, o pavartojęs (-usi) vaisto, pasijuntate geriau (tai vadinama abstinencijos reiškiniiais).

Pastebėję bent vieną iš šių požymių, kreipkitės į savo gydytoją, kad galėtumėte aptarti jums tinkamiausią gydymo būdą, įskaitant tai, kada ir kaip būtų galima saugiai nutraukti gydymą (žr. 3 skyrių „Nustojus vartoti [preparato pavadinimas]“).

„Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ – <Vaistinio preparato pavadinimas> reikėtų vartoti ypač atsargiai

Gauta pranešimų apie taikant gydymą [vaistinio preparato pavadinimas] pacientams išsivysčiusią ūminę generalizuotą egzantemine pustuliozę (ŪGEP). Paprastai simptomai pasireiškia per pirmąsias 10 gydymo dienų. Pasakykite gydytojui, jeigu pavartojus [vaistinio preparato pavadinimas] ar kitų opioidų, jums kada nors buvo pasireiškę sunkus odos išbėrimas arba oda pradėjo lupstis ar pasidengė pūslelėmis ir (arba) burnos ertmėje atsirado opų. Nebevartokite [vaistinio preparato pavadinimas] ir nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją, jeigu jums pasireikštų bent vienas iš šių simptomų: išbėrimas pūslelėmis, išplitęs odos lupimasis, išbėrimas pūlingais spuogeliais ir karščiavimas.

[...]

Su miegu susiję kvėpavimo sutrikimai

[Vaistinio preparato pavadinimas] gali sukelti su miegu susijusius kvėpavimo sutrikimus, kaip antai miego apnėja (miego metu laikinai sustojantis kvėpavimas) ir su miegu susijusią hipoksemiją (sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje). Tai gali pasireikšti tokiais simptomais, kaip miego metu laikinai sustojantis kvėpavimas, dusulio sukeltas pabudimas naktį, prabudinėjimas arba didelis mieguistumas dienos metu. Jeigu jūs ar kitas asmuo pastebėtų šiuos simptomus, kreipkitės į savo gydytoją. Jūsų gydytojas gali įvertinti galimybę sumažinti vaisto dozę.

[...]

Jeigu jums pasireikštų stiprus skausmas viršutinėje juosmens dalyje, galimai plintantis į nugarą, taip pat pykinimas, vėmimas ar karščiavimas, kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) ir tulžies pūslės ir latakų sistemos uždegimo simptomai.

Kiti vaistai ir [vaistinio preparato pavadinimas]

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

Daug vaistų gali sąveikauti su injekciniu morfino sulfato preparatu, o tai gali iš esmės pakeisti jų poveikį. Tai gali būti šie vaistai:

- **gabapentinas arba pregabalinas, kuriais gydoma epilepsija ir nervų sistemos sutrikimu sukeltas skausmas (neuropatinis skausmas).**

3. Kaip vartoti [vaistinio preparato pavadinimas]

<Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas <arba vaistininkas>. Jeigu abejojate, kreipkitės į <gydytoją> <arba> <vaistininką>.>

(Šis sakinyss taikomas vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra morfino, kurių registracijos pažymėjimas suteiktas pagal skausmo gydymo indikaciją.)

Prieš pradėdant gydymą ir reguliariai gydymo laikotarpiu jūsų gydytojas aptars su jumis, ko jūs galite tikėtis vartodami [vaistinio preparato pavadinimas], kada ir kiek ilgai jums reikės vartoti šį vaistą, kokiais atvejais reikėtų kreiptis į gydytoją ir kada reikėtų nutraukti gydymą šiuo vaistu (taip pat šio skyriaus poskyri „Nustojus vartoti [vaistinio preparato pavadinimas]“).

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nebevartokite [vaistinio preparato pavadinimas] ir nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją, jeigu pastebėtumėte bent vieną iš šių simptomų:

sunki odos reakcija, kai oda pasidengia pūslelėmis, lupasi dideli odos plotai, formuojasi pūlingi spuogeliai ir pasireiškia karščiavimas. Tai gali būti būklė, vadinama ūmine generalizuota egzantemine pustulioze (ŪGEP).

Kiti galimi šalutinio poveikio reiškiniai:

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- **miego apnėja (miego metu laikinai sustojantis kvėpavimas):**

simptomai, susiję su kasos uždegimu (pankreatitu) ir tulžies pūslės ir latakų sistema, pvz., stiprus skausmas viršutinėje juosmens dalyje, galimai plintantis į nugarą, pykinimas, vėmimas arba karščiavimas.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2023 m. birželio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2023 m. rugpjūčio 6 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2023 m. spalio 5 d.