

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.

- Ņemot vērā literatūrā un spontāajos ziņojumos pieejamos datus par **akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP)**, tostarp dažos gadījumos ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanas un ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp morfīnu, morfīnu/ciklizīnu un *AGEP* ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka morfīnu, morfīnu/ciklizīnu saturošo zāļu informācijā jāveic attiecīgi grozījumi.
- Ņemot vērā pieejamos literatūras datus par **paaugstinātu elpošanas nomākuma risku, kad vienlaikus tiek veikta ārstēšana ar gabapentīnu vai pregabalīnu**, un ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp morfīnu, morfīnu/ciklizīnu un paaugstinātu elpošanas nomākuma risku, kad vienlaikus tiek veikta ārstēšana ar gabapentīnu vai pregabalīnu, ir vismaz pamati iespējama. *PRAC* secināja, ka morfīnu, morfīnu/ciklizīnu saturošo zāļu informācijā jāveic attiecīgi grozījumi.
- Ņemot vērā literatūrā un spontāajos ziņojumos pieejamos datus par **centrālu miega apnoju**, tostarp dažos gadījumos ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanas un atkārtotu zāļu lietošanas atsākšanu, kā arī ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp morfīnu, morfīnu/ciklizīnu un centrālo miega apnoju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka morfīnu, morfīnu/ciklizīnu saturošo zāļu informācijā jāveic attiecīgi grozījumi.
- Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās un spontāajos ziņojumos pieejamos datus par **pankreatītu/ Odi sfinktera spazmām**, tostarp dažos gadījumos ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanas un atsākšanas un ticamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp morfīnu, morfīnu/ciklizīnu un pankreatītu/Odi sfinktera spazmām ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka morfīnu, morfīnu/ciklizīnu saturošo zāļu informācijā jāveic attiecīgi grozījumi.
- Ņemot vērā literatūras ziņojumus un iepriekšējās darbības, kas veiktas attiecībā uz citām opioīdus saturošām zālēm, *PRAC* uzskata, ka zāļu izrakstītājiem un pacientiem ir jāpaziņo plašāka informācija par **opioīdu lietošanas traucējumiem (opioid use disorder, OUD)**. *PRAC* secināja, ka morfīnu, morfīnu/ciklizīnu saturošo zāļu informācijā jāveic attiecīgi grozījumi.

CHDh 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, kas satur morfīnu, morfīnu/ciklizīnu, vai tādas ES 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 pārsvītrots)

Zāļu apraksts

Zālēm ar sāpju indikāciju:

- 4.2. apakšpunkts

Lietošanas veids

...

Ārstēšanas mērķi un pārtraukšana

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar [zāļu nosaukums] kopā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju, kas ietver ārstēšanas ilgumu un ārstēšanas mērķus, kā arī par ārstēšanas pabeigšanas plānu saskaņā ar sāpju pārvaldības vadlīnijām. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam ir bieži jāsažinās, lai izvērtētu nepieciešamību turpināt ārstēšanu, apsvērtu ārstēšanas pārtraukšanu un, nepieciešamības gadījumā, pielāgotu devas. Ja pacientam vairs nav nepieciešama ārstēšana ar [zāļu nosaukums], varētu būt ieteicams devu pakāpeniski samazināt, lai novērstu zāļu atcelšanas simptomus. Ja nav adekvātas sāpju kontroles, jāapsver hiperalgēzijas, tolerances un pamatslimības progresēšanas iespējamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapijas ilgums

[Zāļu nosaukums] nedrīkst lietot ilgāk nekā nepieciešams.

Zālēm ar substitūcijas indikāciju:

- 4.2. apakšpunkts

Lietošanas veids

...

Ārstēšanas mērķi un pārtraukšana

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar [zāļu nosaukums] kopā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas stratēģiju, kas ietver ārstēšanas ilgumu un ārstēšanas mērķus. Ārstēšanas laikā ārstam un pacientam ir bieži jāsažinās, lai izvērtētu nepieciešamību turpināt ārstēšanu, apsvērtu ārstēšanas pārtraukšanu un, nepieciešamības gadījumā, pielāgotu devas. Ja pacientam vairs nav nepieciešama ārstēšana ar [zāļu nosaukums], varētu būt ieteicams devu pakāpeniski samazināt, lai novērstu zāļu atcelšanas simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapijas ilgums

[Zāļu nosaukums] nedrīkst lietot ilgāk nekā nepieciešams.

Visām zālēm:

- 4.4. apakšpunkts

Jāiekļauj šāds brīdinājums.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tostarp centrālu miega apnoju (*central sleep apnoea, CSA*) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana palielina CSA risku no devas atkarīgā veidā. Pacienti, kuriem ir CSA, jāapsver opioīdu kopējās devas samazināšana.

[...]

Smagas ādas blakusparādības (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Saistībā ar morfīna terapiju ir ziņots par akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (*AGEP*), kas var būt dzīvībai bīstama vai letāla. Lielākā daļa no šīm reakcijām radās pirmajās 10 ārstēšanas dienās. Pacienti ir jāinformē par *AGEP* pazīmēm un simptomiem un jāiesaka meklēt medicīnisko palīdzību, ja viniem rodas šādi simptomi.

Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām ādas reakcijām, morfīna lietošana ir jāpārtrauc un ir jāapsver alternatīva terapija.

[...]

Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi

Morfīns var izraisīt Odi sfinktera disfunkciju un spazmas, tādējādi paaugstinot intrabiliāro spiedienu un palielinot žults trakta simptomu un pankreatīta risku.

[...]

Opioīdu lietošanas traucējumi (launprātīga lietošana un atkarība)

Atkārtoti lietojot opioīdus, piemēram, [zāļu nosaukums], var attīstīties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība.

Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt opioīdu lietošanas traucējumus (*opioid use disorder, OUD*). Lielāka deva un ilgāka opioīdu terapija var palielināt *OUD* attīstības risku. [Zāļu nosaukums] launprātīga lietošana vai tiša nepareiza lietošana var izraisīt pārdozēšanu un/vai nāvi. *OUD* attīstības risks ir palielināts pacientiem ar vielu lietošanas traucējumiem (tostarp alkohola lietošanas traucējumiem) personīgā vai ģimenes (vecāki vai brāļi/māsas) anamnēzē, pašreizējiem tabakas izstrādājumu lietotājiem vai pacientiem ar citiem garīgās veselības traucējumiem (piemēram, smagu depresiju, trauksmi un personības traucējumiem) anamnēzē.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar [zāļu nosaukums], kā arī ārstēšanas laikā ar pacientu ir jāvienojas par ārstēšanas mērķiem un pārtraukšanas plānu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas un tās laikā pacients ir jāinformē arī par *OUD* riskiem un pazīmēm. Ja rodas šādas pazīmes, pacientiem jāiesaka sazināties ar savu ārstu.

Pacienti ir jāuzrauga, vai viņiem nerodas no zālēm atkarīgas personas uzvedības pazīmes (piemēram, pārāk ātrs pieprasījums pēc atkārtotas zāļu izrakstīšanas). Tas ietver opioīdu un psihoaktīvu zāļu (piemēram, benzodiazepīnu) vienlaicīgas lietošanas pārskatīšanu. Pacientiem ar OUD pazīmēm un simptomiem jāapsver konsultācija ar atkarības ārstēšanas speciālistu.

- 4.5. apakšpunkts

Zāļu aprakstos, kuros vēl nav tālāk norādītā formulējuma, ir jāpievieno šāda mijiedarbība:

Morfīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri vienlaikus saņem citus centrālās nervu sistēmas depresantus, tostarp sedatīvus vai miega līdzekļus, vispārējās anestēzijas līdzekļus, fenotiazīnus, citus trankvilizatorus, muskuļu relaksantus, antihipertensīvos līdzekļus, **gabapentinu vai pregabalīnu** un alkoholu. Ja lieto šīs zāles kombinācijā ar parastajām morfīna devām, var rasties interaktīva iedarbība, kas izraisa elpošanas nomākumu, hipotensiju, dziļu sedāciju vai komu.

- 4.8. apakšpunkts

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā:

[Orgānu sistēmu klasifikācijai "Ādas un zemādas audu bojājumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība]

Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)

Orgānu sistēmu klasifikācijā "Elpošanas sistēmas traucējumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Centrālas miega apnojas sindroms

Orgānu sistēmu klasifikācijā "Kuņģa un zarnu trakta traucējumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Pankreatīts

Orgānu sistēmu klasifikācijā "Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi" ar biežumu "nav zināms" jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība:

Odi sfinktera spazma

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem, kuru zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā ir jau iekļautas iepriekšminētās blakusparādības, ir jā saglabā to aprēķinātais biežums.

c) apakšpunktā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts" jāpievieno šāda informācija:

Zāļu atkarība

Atkārtota [zāļu nosaukums] lietošana var izraisīt zāļu atkarību pat terapeitiskās devās. Zāļu atkarības risks var atšķirties atkarībā no pacienta individuālajiem riska faktoriem, devas un opioīdu terapijas ilguma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Tolerance un atkarība

Šīs zāles satur morfinu, kas ir opioīdu grupas zāles. Opioīdu atkārtotas lietošanas rezultātā zāles var būt mazāk efektīvas (Jūs pierodat pie tām, kas zināma kā "tolerance"). [Zāļu nosaukums] atkārtota lietošana var izraisīt arī atkarību un ļaunprātīgu lietošanu, kas var izraisīt dzīvībai bīstamu pārdozēšanu. Šo blakusparādību risks var palielināties līdz ar lielāku devu un lietošanas ilgumu.

Atkarība var radīt sajūtu, ka Jūs vairs nespējat kontrolēt, cik daudz zāļu vai cik bieži Jums tās ir jālieto.

Atkarības rašanās risks katram cilvēkam ir atšķirīgs. Jums var būt lielāks atkarības rašanās risks, lietojot [zāļu nosaukums], ja:

- Jūs vai kāds cits Jūsu ģimenes loceklis jebkad ir ļaunprātīgi lietojis vai bijis atkarīgs no alkohola, recepšu zālēm vai nelegālām narkotikām ("atkarība").

- Jūs smēķējat.

- Jums jebkad ir bijušas problēmas ar garastāvokli (depresija, trauksme vai personības traucējumi) vai psihiatrs Jums ir ārstējis citas garīgās slimības

Ja [zāļu nosaukums] lietošanas laikā pamanāt kādu no turpmāk minētajām pazīmēm, tas var liecināt, ka Jūs esat kļuvis atkarīgs no šīm zālēm:

- Jums nepieciešams lietot zāles ilgāk, nekā ieteicis ārsts.

- Jums nepieciešams lietot lielāku zāļu devu nekā ieteikts.

- Jūs lietojat šīs zāles tādiem mērķiem, kuriem zāles nav izrakstītas, piemēram, "lai nomierinātos" vai "lai tās palīdzētu aizmigt".

- Jūs esat vairākas reizes nesekmīgi mēģinājis pārtraukt vai kontrolēt zāļu lietošanu.

- Pārtraucot lietot zāles, Jūs nejūtaties labi, bet jūtaties labāk, ja atkārtoti lietojat zāles ("zāļu atcelšanas efekts").

Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, konsultējieties ar ārstējošo ārstu, lai apspriestu Jums vispiemērotāko ārstēšanas stratēģiju, tostarp, kad ir piemēroti pārtraukt zāļu lietošanu un kā izdarīt to droši (skatīt 3. punktu, "Ja pārtraucat lietot [zāļu nosaukums]").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā – Īpaša piesardzība, lietojot [zāļu nosaukums]:

Saistībā ar [zāļu nosaukums] terapiju ir zinots par akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP). Simptomi parasti parādās pirmajās 10 ārstēšanas dienās. Pastāstiet ārstam, ja pēc [zāļu nosaukums] vai citu opioīdu lietošanas Jums jebkad ir radušies smagi ādas izsitumi vai ādas lobīšanās, pūšļi un/vai čūlas mutē. Pārtrauciet [zāļu nosaukums] lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem: pūsļu veidošanās, plaši izplatīta zvīņojoša āda vai strutām pildīti izsitumi kopā ar drudzi.

[...]

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

[zāļu nosaukums] var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, piemēram, miega apnoju (elpošanas pauzes miega laikā) un ar miegu saistītu hipoksēmiju (zemu skābekļa līmeni asinīs). Simptomi var ietvert elpošanas pārtraukumus miega laikā, pamošanos naktī elpas trūkuma dēļ, grūtības uzturēt stabilu miegu vai pārmērīgu miegainību dienas laikā. Ja Jūs vai kāda cita persona novēro šos simptomus, sazinieties ar savu ārstu. Ārsts var apsvērt devas samazināšanu.

[...]

Sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas smagas sāpes vēdera augšdaļā, kas izstaro uz muguru, ir slikta dūša, vemšana vai drudzis, jo tie var būt simptomi, kas saistīti ar iekaisumu aizkuņģa dziedzērī (pankreatītu) un žultscekļu sistēmā.

Citas zāles un [zāļu nosaukums]

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu būt lietojis.

Liels skaits zāļu var mijiedarboties ar morfīna sulfāta injekciju, kas var būtiski mainīt to iedarbību. Šādas zāles ir:

- **Gabapentīns vai pregabalīns, lai ārstētu epilepsiju un sāpes, ko izraisa nervu sistēmas traucējumi (neuropātiskas sāpes)**

3. Kā lietot [zāļu nosaukums]

<Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta <vai farmaceita> norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet <ārstam> <vai> <farmaceitam>.>

(Turpmākais teikums ir piemērojams morfīnu saturošām zālēm, kurām ir reģistrēta sāpju ārstēšanas indikācija)

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā ārsts ar Jums apspriedīs, ko Jūs varētu sagaidīt no [zāļu nosaukums] lietošanas, kad un cik ilgi Jums tās ir jālieto, kad jāsaazinās ar ārstu un kad Jums jāpārtrauc lietošana (skatīt arī "Ja Jūs pārtraucat lietot [zāļu nosaukums]", šajā punktā).

4. Iespējamās blakusparādības

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

Pārtrauciet [zāļu nosaukums] lietošanu un nekavējoties vēršieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem:

Smaga ādas reakcija ar pūšļiem, plaši izplatīta ādas zvīnošanās, ar strutām pildīti izsitumi kopā ar drudzi. Tas varētu būt stāvoklis, ko dēvē par akūtu ģeneralizētu eksantematozo pustulozi (AGEP).

Citas iespējamās blakusparādības:

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

- **Miega apnoja (elpošanas pauzes miega laikā).**

Simptomi, kas saistīti ar iekaisumu aizkuņģa dziedzerī (pankreatītu) un žultscekļu sistēmā, piemēram, stipras sāpes vēdera augšdaļā, kas, iespējams, izstaro uz muguru, slikta dūša, vemšana vai drudzis.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2023. gada jūnija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2023. gada 6. augusts
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2023. gada 5. oktobrī