

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru morfină, morfină/ciclizină, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza raportărilor ulterioare punerii pe piață și a datelor din literatura de specialitate, PRAC a considerat ca fiind relevant să actualizeze informațiile referitoare la medicament prin adăugarea atenționărilor privind sindromul toracic acut la pacienții cu siclemie, insuficiență suprarenală, hipogonadism după utilizarea de lungă durată, interacțiuni potențial letale cu benzodiazepinele, interacțiuni cu rifampicina (care duc la reducerea efectelor analgezice) și hiperalgezie, observată în special la doze mari.

În plus, datele disponibile au sprijinit și includerea în informațiile referitoare la medicament, ca evenimente adverse, a reacției anafilactoide, anxietății și stării disforice (ca simptome de sevraj), hiperhidrozei, xerostomiei, dependenței, sindromului de sevraj, precum și a alodiniei și hiperalgeziei.

Pe baza datelor non-clinice, care au indicat scăderea fertilității și a riscul de afectare cromozomială, se consideră a fi justificată și o actualizare a punctelor relevante din informațiile referitoare la medicament.

Întrucât a fost observat sindromul de abstenență neonatală la nou-născuții mamelor tratate cu opioide, informațiile relevante au fost reflectate la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament.

În plus, având în vedere datele disponibile privind dependența, abuzul și sevrajul, recomandările și atenționările respective din informațiile referitoare la medicament au fost întărite pentru a reflecta factorii de risc și simptomele relevante. Riscurile de deces și de pneumonie de aspirație au fost adăugate la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament care tratează supradozajul.

Formarea de precipitat în asociere cu 5-fluorouracil a fost observată la medicamentele autorizate pentru injectare/perfuzare, prin urmare, această incompatibilitate este reflectată la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament pentru aceste medicamente.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru morfină, morfină/ciclizină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin morfină, morfină/ciclizină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin morfină, morfină/ciclizină, CMDh recomandă ca statele membre implicate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.2:

Întreruperea tratamentului

Sindromul de abstință poate fi precipitat dacă administrarea opioidelor se întrerupe brusc. Prin urmare, doza trebuie redusă treptat înainte de întrerupere.

- Punctul 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Sindrom toracic acut la pacienții cu siclemie

Din cauza unei posibile asocieri între sindromul toracic acut și utilizarea morfinei la pacienții tratați cu morfină în timpul unei crize vaso-ocluzive, se justifică monitorizarea atentă pentru depistarea simptomelor sindromului toracic acut.

În ceea ce privește RCP-urile care nu conțin deja informații privind acest subiect, trebuie inclus următorul text la punctul 4.4:

Insuficiență suprarenală

Analgezicele opioide pot cauza insuficiență suprarenală reversibilă care necesită monitorizare și terapie de substitutie cu glucocorticoizi. Simptomele insuficienței suprarenale pot include de exemplu greață, vărsături, lipsa poftei de mâncare, oboseală, slăbiciune, amețală sau tensiune arterială scăzută.

În ceea ce privește RCP-urile care nu conțin deja informații privind acest subiect, trebuie inclus următorul text la punctul 4.4:

Scăderea nivelurilor de hormoni sexuali și creșterea nivelurilor de prolactină

Utilizarea de lungă durată a analgezicelor opioide poate fi asociată cu scăderea nivelurilor de hormoni sexuali și creșterea nivelurilor de prolactină. Simptomele includ scăderea libidoului, impotență sau amenoree.

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Hiperalgezia care nu răspunde la o creștere suplimentară a dozei de morfină poate apărea în special la doze mari. Poate fi necesară reducerea dozei de morfină sau schimbarea opioidului.

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Riscul asociat cu utilizarea concomitentă cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite:

Utilizarea concomitentă a <denumirea medicamentului> cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, poate cauza sedare, detresă respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pentru pacienții pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia decizia de prescriere concomitentă a <Denumirea medicamentului> cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficace, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie să fie atent monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de detresă respiratorie și de sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență ca pacienții să fie informați și îngrijitorii acestora să cunoască aceste simptome (vezi pct. 4.5).

În ceea ce privește RCP-urile care nu conțin deja formularea de mai jos privind acest subiect, trebuie inclusă următoarea atenționare:

Morfina are un potențial de abuz asemănător celorlalte opioide agoniste puternice și trebuie utilizată cu deosebită prudență la pacienții cu antecedente de abuz de alcool sau medicamente.

În ceea ce privește RCP-urile care nu conțin deja formularea de mai jos privind acest subiect, trebuie inclusă următoarea atenționare:

Dependentă și sindrom de sevraj (abstinență)

Utilizarea analgezicelor opioide poate fi asociată cu dezvoltarea dependenței fizice și/sau psihice sau a toleranței. Riscul crește odată cu perioada de utilizare a medicamentului și la doze mari. Simptomele pot fi minimizate prin ajustări ale dozei sau ale formei farmaceutice și prin întreruperea treptată a morfinei. Pentru simptome individuale, vezi pct. 4.8.

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Concentrațiile plasmatice de morfină pot fi reduse de rifampicină. Efectul analgezic al morfinei trebuie monitorizat și dozele de morfină trebuie ajustate în timpul tratamentului cu rifampicină și după acesta.

- Punctul 4.5

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite:

Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, crește riscul de sedare, detresă respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie să fie limitate (vezi pct. 4.4).

- Punctul 4.6

Fertilitatea

Studiile pe animale au demonstrat că morfina poate reduce fertilitatea (vezi pct. 5.3. „Date preclinice de siguranță”).

Sarcina

Nou-născuții ale căror mame au primit analgezice opioide în timpul sarcinii trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de sindrom de sevraj (abstinență) neonatal. Tratamentul poate include un opioid și tratament de susținere.

- Punctul 4.8

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață care au inclus deja termenii de mai jos la punctul 4.8 din informațiile referitoare la medicament trebuie să păstreze frecvența pe care au calculat-o pentru toate reacțiile adverse enumerate mai jos.

Următoarea (următoarele) reacție (reacții) adversă (adverse) trebuie adăugată (adăugate) în ASO la punctul „Tulburări ale sistemului imunitar” cu frecvență necunoscută: **reacții anafilactoid**

Următoarea (următoarele) reacție (reacții) adversă (adverse) trebuie adăugată (adăugate) în ASO la punctul „Tulburări ale sistemului nervos” cu frecvență necunoscută: **alodinie, hiperalgezie (vezi pct. 4.4)**

Următoarea (următoarele) reacție (reacții) adversă (adverse) trebuie adăugată (adăugate) în ASO la punctul „Tulburări ale sistemului nervos” cu frecvență necunoscută: **hiperhidroză**

Următoarea (următoarele) reacție (reacții) adversă (adverse) trebuie adăugată (adăugate) în ASO la punctul „Tulburări gastro-intestinale” cu frecvență necunoscută: **xerostomie**

Următoarele simptome trebuie adăugate ca simptome ale sevrajului, de exemplu la pct. 4.8c) „Descrierea reacțiilor adverse selectate”, sub tabelul cu reacții adverse la medicament: **stare disforică, anxietate**

Următoarea (următoarele) reacție (reacții) adversă (adverse) trebuie adăugată (adăugate) în ASO la punctul „Tulburări psihice” cu frecvență necunoscută: **dependentă**

Următoarea (următoarele) reacție (reacții) adversă (adverse) trebuie adăugată (adăugate) în ASO la punctul „Tulburări generale și la nivelul locului de administrare” cu frecvență necunoscută: **sindrom de sevraj (abstinență)**

Următorul text trebuie inclus la punctul 4.8c), „Descrierea reacțiilor adverse selectate”, sau la un punct similar sub tabelul cu reacții adverse la medicament.

dependentă de medicament și sindrom de sevraj (abstinență)

Utilizarea analgezicelor opioide poate fi asociată cu dezvoltarea dependentei fizice și/sau psihice sau a toleranței. Sindromul de abstinență se poate precipita atunci când administrarea opioidului este întreruptă brusc sau când se administrează antagoniști ai opioidelor sau, uneori, poate apărea între doze. Pentru gestionare, vezi pct. 4.4.

Simptomele sevrajului fiziologic includ: Dureri în corp, tremor, sindromul picioarelor nelinistite, diaree, colică abdominală, greață, simptome asemănătoare gripei, tahicardie și midriază. Simptomele psihice includ stare disforică, anxietate și iritabilitate. În dependența de medicamente, deseori este implicată „nevoia de medicamente”.

- Punctul 4.9

La punctul 4.9 trebuie adăugate următoarele simptome ale supradozajului:

Simptome

Se poate produce decesul din cauza insuficienței respiratorii.

Pneumonie de aspirație.

- Punctul 5.3

Trebuie adăugate următoarele informații:

La masculii de șobolan a fost raportată scăderea fertilității și afectare cromozomială la nivelul gametilor.

Prospect

- 2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră <sau> <farmacistului> <sau asistentei medicale> dacă aveți oricare din următoarele simptome în timp ce <luați> <utilizați> X:

- **Cresterea sensibilității la durere în pofida faptului că luați doze din ce în ce mai mari (hiperalgezie). Medicul dumneavoastră va decide dacă veți avea nevoie de modificarea dozei sau de o înlocuire cu un analgezic puternic („calmant”), (vezi pct. 2).**
- **Slăbiciune, oboseală, lipsa poftei de mâncare, greață, vărsături sau tensiune arterială scăzută. Acesta poate fi un simptom al faptului că glandele suprarenale produc o cantitate prea mică din hormonul cortizol și este posibil să fie necesar să luați un supliment hormonal.**

- **Lipsa apetitului sexual, impotență, oprirea menstruației. Acest lucru poate fi din cauza scăderii producției de hormon sexual.**
- **În cazul în care ati fost vreodată dependent(ă) de medicamente sau de alcool. De asemenea, spuneti dacă simtiti că deveniti dependent(ă) de X în timp ce îl utilizați. Este posibil să fi început să vă gânditi prea mult la când puteți să luați următoarea doză, chiar dacă nu aveți nevoie de ea pentru dureri.**
- **Simptome de abstință sau de dependență. Cele mai frecvente simptome de abstință sunt menționate la pct. 3. În cazul în care aceasta survine, medicul dumneavoastră poate schimba tipul de medicament sau intervalele dintre doze.**

X împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este important mai ales dacă luați oricare dintre medicamentele menționate mai jos sau medicamente pentru:

- **Rifampicină pentru tratarea, de exemplu, a tuberculozei**
- **Utilizarea concomitentă a X și a medicamentelor sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, crește riscul de somnolență, dificultăți de respirație (detresă respiratorie), comă și poate pune în pericol viața. Din această cauză, utilizarea concomitentă trebuie avută în vedere doar atunci când alte opțiuni de tratament nu sunt posibile. Cu toate acestea, dacă medicul dumneavoastră vă prescrie X împreună cu medicamente sedative, medicul trebuie să limiteze doza și durata tratamentului concomitent. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele sedative pe care le luați și să respectați cu strictețe recomandările medicului privind doza. Ar putea fi util să vă informați prietenii sau rudele pentru a cunoaște semnele și simptomele menționate mai sus. Adresați-vă medicului dumneavoastră când prezentați aceste simptome.**

Sarcina <și><,> alăptarea <și fertilitatea>

Dacă X se utilizează pentru o perioadă îndelungată în timpul sarcinii, există riscul ca nou-născutul să prezinte simptome de sevraj (abstință) care trebuie să fie tratate de un medic.

- 3. Cum să <luați> <utilizați> X

Trebuie adăugate următoarele informații, după caz:

<Dacă <luați> <utilizați> mai mult X decât trebuie>

Persoanele care au luat o supradoză este posibil să **facă pneumonie de la inhalarea vomei sau a corpurilor străine, simptomele putând include dificultăți de respirație, tuse și febră.**

De asemenea, persoanele care au luat o supradoză pot avea **dificultăți de respirație care să ducă la pierderea conștienței sau chiar la deces.**

Dacă încetați să utilizați X

Nu opriți tratamentul cu X decât dacă medicul dumneavoastră a fost de acord. Dacă doriți să opriți tratamentul cu X, întrebați medicul cum să reduceți încet doza astfel încât să evitați simptomele de abstință. Simptomele de abstință pot include dureri în corp, tremurat, diaree, dureri de stomac, greață, simptome asemănătoare gripei, bătăi rapide ale inimii și mărirea pupilelor. Simptomele psihice includ o stare intensă de insatisfacție, anxietate și iritabilitate

- 4. Reacții adverse posibile

În conformitate cu modelul RCD, următoarele informații trebuie adăugate la începutul punctului, întrucât se consideră a fi importante.

Pentru prospectele care nu conțin deja informații privind acest subiect, trebuie inclus următorul text:

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse și simptome importante care trebuie urmărite și ce trebuie făcut dacă sunteți afectat(ă):

- **Reacție alergică gravă care cauzează dificultăți de respirație sau amețală.**

Dacă sunteți afectat(ă) de aceste reacții adverse importante, contactați imediat un medic.

Trebuie adăugate următoarele reacții adverse cu frecvență necunoscută (deținătorii autorizațiilor de punere pe piață care au inclus deja formulări similare în prospecte trebuie să păstreze frecvența pe care au calculat-o):

- **Sensibilitate crescută la durere**
- **Transpirație**
- **Gură uscată**
- **Simptome de abstință sau de dependență (pentru simptome vezi pct. 3: „Dacă încetați să luați X”).**

Medicamente care conțin morfină autorizate pentru injectare/perfuzare

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 6.2

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

A fost demonstrată incompatibilitatea fizico-chimică (formarea de precipitate) între soluțiile de sulfat de morfină și 5-fluorouracil.

Prospect

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

A fost demonstrată incompatibilitatea fizico-chimică (formarea de precipitate) între soluțiile de sulfat de morfină și 5-fluorouracil.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iunie 2018
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 august 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 octombrie 2018