

## **Příloha I**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) morfinu, morfinu/cyklizinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě poregistračních hlášení a údajů z literatury výbor PRAC došel k závěru, že je důležité aktualizovat informace o přípravku doplněním upozornění na akutní hrudní syndrom u pacientů se srpkovitou anémií, insuficienci nadledvin, hypogonadismus po dlouhodobém užívání, potenciálně smrtelné interakce s benzodiazepiny, interakce s rifampicinem (vedoucí ke snížení analgetických účinků) a hyperalgezií pozorovanou zejména u vysokých dávek.

Dostupná data navíc potvrzují zahrnutí anafylaktoidní reakce, úzkosti a dysforické nálady (jako projevů syndromu z vysazení, hyperhidrózy, sucha v ústech, závislosti, syndromu z vysazení a rovněž alodynie a hyperalgezie jako nežádoucích účinků do informací o přípravku.

Na základě preklinických údajů, které svědčí o snížení plodnosti a riziku poškození chromozomů, je rovněž opodstatněné aktualizovat příslušné body informací o přípravku.

Vzhledem k tomu, že byl u novorozenců matek léčených opioidy pozorován novorozenecký abstinční syndrom, byly tyto informace zohledněny v příslušných bodech informací o přípravku.

Navíc s ohledem na dostupné údaje o závislosti, zneužití a syndromu z vysazení byla příslušná doporučení a upozornění v informacích o přípravku upravena tak, aby zohledňovala příslušné rizikové faktory a projevy. Do příslušných bodů informací o přípravku týkajících se předávkování byla rovněž doplněna rizika úmrtí a aspirační pneumonie.

Mezi přípravky schválenými pro injekční/infuzní podání a roztokem 5-fluorouracilu byla pozorována tvorba sraženin, proto je tato inkompatibilita popsána v příslušných bodech informací o těchto přípravcích.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se morfinu, morfinu/cyklizinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících morfin, morfin/cyklizin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem morfinu, morfinu/cyklizinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé / držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé  
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

## *Všichni držitelé rozhodnutí o registraci*

### Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2:

#### **Vysazení léčby**

**Náhlé přerušování podávání opioidu může vyvolat abstinenci syndrom. Proto je třeba před přerušováním léčby dávku postupně snižovat.**

- Bod 4.4

Je třeba doplnit toto upozornění:

#### **Akutní hrudní syndrom u pacientů se srpkovitou anémií**

**Vzhledem k možné souvislosti mezi akutním hrudním syndromem a užíváním morfinu u pacientů se srpkovitou anémií léčených morfinem během vazookluzivní krize je nutné pečlivě sledovat příznaky akutního hrudního syndromu.**

V případě souhrnů údajů o přípravku, které dosud neobsahují informace o tomto tématu, je třeba doplnit do bodu 4.4 tento text:

#### **Nedostatečnost nadledvin**

**Opioidní analgetika mohou způsobit reverzibilní nedostatečnost nadledvin vyžadující sledování a substituční léčbu glukokortikoidy. Příznaky nedostatečnosti nadledvin mohou zahrnovat např. nevolnost, zvracení, nedostatek chuti k jídlu, únavu, slabost, závratě nebo nízký krevní tlak.**

V případě souhrnů údajů o přípravku, které dosud neobsahují informace o tomto tématu, je třeba doplnit do bodu 4.4 tento text:

#### **Snížené hladiny pohlavních hormonů a zvýšená hladina prolaktinu**

**Dlouhodobé užívání opioidních analgetik může být spojeno se sníženými hladinami pohlavních hormonů a zvýšenou hladinou prolaktinu. Příznaky zahrnují snížené libido, impotenci nebo amenoreu.**

Je třeba doplnit toto upozornění:

**Hyperalgezie, která neodpovídá na další zvýšení dávky morfinu, se může objevit zejména u vysokých dávek. Může být zapotřebí snížit dávku morfinu nebo změnit opioid.**

Je třeba doplnit toto upozornění:

**Riziko plynoucí ze souběžného užívání sedativních léčivých přípravků, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné léčivé přípravky:**

**Souběžné užívání přípravku <název přípravku> a sedativních léčivých přípravků, jako jsou benzodiazepiny či podobné léčivé přípravky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je třeba tyto sedativní léčivé přípravky souběžně předepisovat pouze pacientům, pro něž neexistují jiné možnosti léčby. Je-li rozhodnuto o předepsání přípravku <název přípravku> souběžně se sedativními léčivými přípravky, je třeba použít nejnižší účinnou dávku, přičemž léčba by měla být co nejkratší.**

**Pacienty je třeba pečlivě sledovat s ohledem na příznaky respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich ošetřující osoby o těchto příznacích (viz bod 4.5).**

Do souhrnu údajů o přípravku, které dosud neobsahují uvedené znění o tomto tématu, je třeba doplnit toto upozornění:

**Morfin má potenciál zneužití podobný jako v případě ostatních silných agonistických opioidů a je třeba jej používat se zvláštní opatrností u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo drog.**

Do souhrnu údajů o přípravku, které dosud neobsahují uvedené znění o tomto tématu, je třeba doplnit toto upozornění:

**Závislost a syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom)**

**Užívání opioidních analgetik může být spojeno s rozvojem fyzické a/nebo psychické závislosti nebo snášenlivosti. Riziko se zvyšuje s délkou užívání léku a s vyššími dávkami. Příznaky lze minimalizovat úpravou dávky nebo lékové formy a postupným vysazením morfinu. Jednotlivé příznaky viz bod 4.8.**

Je třeba doplnit toto upozornění:

**Rifampicin může snížit plazmatické koncentrace morfinu. Během léčby rifampicinem a po jejím ukončení je třeba monitorovat analgetický účinek morfinu a upravit dávky morfinu.**

- Bod 4.5

Je třeba doplnit toto upozornění:

**Sedativní léčivé přípravky, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné léčivé přípravky:**

**Souběžné užívání opioidů se sedativními léčivými přípravky, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné léčivé přípravky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí z důvodu dalšího účinku tlumícího centrální nervový systém. Dávku a dobu trvání souběžného užívání je třeba omezit (viz bod 4.4).**

- Bod 4.6

Fertilita

**Ze studií na zvířatech vyplynulo, že morfin může snížit fertilitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).**

Těhotenství

**Novorozence, jejichž matky užívaly opioidní analgetika během těhotenství, je třeba sledovat s ohledem na příznaky novorozeneckého syndromu z vysazení léku (abstinenčního syndromu). Léčba může zahrnovat podávání opioidu a podpůrnou péči.**

- Bod 4.8

Držitelé rozhodnutí o registraci, kteří již do bodu 4.8 informací o přípravku zahrnuli níže uvedené výrazy, by měli zachovat vypočítanou frekvenci pro všechny níže uvedené nežádoucí účinky.

Do třídy orgánových systémů „poruchy imunitního systému“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo: **anafylaktoidní reakce.**

Do třídy orgánových systémů „poruchy nervového systému“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo: **alodynie, hyperalgezie (viz bod 4.4).**

Do třídy orgánových systémů „poruchy nervového systému“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo: **hyperhidróza.**

Do třídy orgánových systémů „gastrointestinální poruchy“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo: **sucho v ústech.**

Následující příznaky je třeba doplnit jako příznaky syndromu z vysazení léku, např. v bodě 4.8 c) Popis vybraných nežádoucích účinků pod tabulkou nežádoucích účinků léčivého přípravku: **dysforická nálada, úzkost.**

Do třídy orgánových systémů „psychiatrické poruchy“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo: **závislost.**

Do třídy orgánových systémů „celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo: **syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom).**

Následující text je třeba zahrnout do bodu 4.8 c) Popis vybraných nežádoucích účinků nebo do podobného bodu pod tabulkou nežádoucích účinků léčivého přípravku:

závislost na léku a syndrom z vysazení léku (abstinenční syndrom).

Užívání opioidních analgetik může být spojeno s rozvojem fyzické a/nebo psychické závislosti nebo snášenlivosti. Náhlé přerušování podávání opioidu nebo podávání antagonistů opioidů může vyvolat abstinenční syndrom, který se někdy může rovněž vyskytnout mezi dávkami. Léčba viz bod 4.4.

Mezi fyziologické abstinenční příznaky patří: bolesti těla, třes, syndrom neklidných nohou, průjem, břišní kolika, nevolnost, příznaky podobné chřipce, tachykardie a mydriáza. Mezi psychologické příznaky patří dysforická nálada, úzkost a podrážděnost. V případě závislosti na lécích se často jedná o „bažení po léku“.

- Bod 4.9

Do bodu 4.9 je třeba doplnit tyto příznaky:

Příznaky

V důsledku respiračního selhání může nastat smrt.

Aspirační pneumonie.

- Bod 5.3

Je třeba doplnit tyto informace:

U samců potkanů byla hlášena snížená fertilita a poškození chromozomů v gametách.

#### **Příbalová informace**

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <X> užívat <používat>

Upozornění a opatření

Poradte se svým lékařem <nebo> <lékárníkem> <nebo zdravotní sestrou>, pokud se u Vás během <užívání> <používání> přípravku <X> objeví některý z těchto příznaků:

- zvýšená citlivost na bolest navzdory skutečnosti, že užíváte zvyšující se dávky (hyperalgezie). Váš lékař rozhodne, zda budete potřebovat změnu dávky nebo změnu silného analgetika („léku proti bolesti“) (viz bod 2),
- slabost, únava, nedostatek chuti k jídlu, nevolnost, zvracení nebo nízký krevní tlak. Může se jednat o příznak toho, že nadledviny tvoří příliš málo hormonu kortizolu, a možná budete muset užívat hormonální doplněk,
- ztráta libida, impotence, zastavení menstruace, což může být způsobeno sníženou tvorbou pohlavních hormonů,
- pokud jste byli někdy závislí na drogách nebo alkoholu, rovněž informujte o tom, že máte pocit, že se během užívání přípravku X stáváte na něm závislí. Možná jste začali intenzivně myslet na to, kdy budete moci užít další dávku, i když ji nepotřebujete pro tlumení bolesti,

- **abstinenční příznaky nebo závislost. Nejběžnější abstinenční příznaky jsou uvedeny v bodě 3. Pokud se objeví, může lékař změnit typ léčivého přípravku nebo interval mezi dávkami.**

Další léčivé přípravky a přípravek X

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

To je zvláště důležité, pokud užíváte některý z níže uvedených léčivých přípravků:

- **rifampicin k léčbě např. tuberkulózy,**
- **souběžné užívání přípravku X a sedativních léčivých přípravků, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné léčivé přípravky, zvyšuje riziko ospalosti, potíží s dýcháním (respirační deprese) a kómatu a může být život ohrožující. Z tohoto důvodu by mělo být souběžné užívání zvažováno pouze tehdy, neexistují-li jiné možnosti léčby. Pokud však Váš lékař předepíše přípravek X společně se sedativními léčivými přípravky, měl by omezit dávku a dobu trvání souběžné léčby. Informujte svého lékaře o všech sedativních léčivých přípravcích, které užíváte, a důkladně dodržujte jeho doporučení. Je vhodné informovat přátele nebo příbuzné, aby znali známky a příznaky uvedené výše. Kontaktujte svého lékaře, pokud se u Vás takové příznaky vyskytnou.**

Těhotenství <a> <,> kojení <a> plodnost</a>

**Pokud se přípravek X používá v těhotenství po dlouhou dobu, existuje riziko, že novorozenec bude mít abstinenční příznaky, které by měl léčit lékař.**

- 3. Jak se přípravek X <užívá> <používá>

V případě potřeby je nutné doplnit tyto informace:

<Jestliže jste <užil(a)> <použil(a)> více přípravku X, než jste měl(a)>

Lidé, kteří užili nadměrnou dávku, **mohou dostat pneumonii kvůli vdechnutí zvratků nebo cizích látek, přičemž příznaky mohou zahrnovat dušnost, kašel a horečku.**

Lidé, kteří užili nadměrnou dávku, mohou mít rovněž **potíže s dýcháním, které vedou k bezvědomí nebo dokonce k úmrtí.**

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek X

**Nepřerušujte léčbu přípravkem X, pokud se na tom nedohodnete s Vaším lékařem. Pokud chcete ukončit léčbu přípravkem X, požádejte svého lékaře o postupné snížení dávky, abyste se vyvarovali abstinenčních příznaků. Abstinenční příznaky mohou zahrnovat bolesti těla, třes, průjem, bolest břicha, nevolnost, příznaky podobné chřipce, rychlý tlukot srdce a rozšířené zornice. Mezi psychologické příznaky patří intenzivní pocit nespokojenosti, úzkost a podrážděnost.**

- 4. Možné nežádoucí účinky

Podle šablony QRD by měly být na začátku tohoto bodu doplněny následující informace, protože jsou považovány za důležité.

V případě příbalových informací, které dosud neobsahují informace o tomto tématu, je třeba doplnit tento text:

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Důležité nežádoucí účinky nebo příznaky, na které je třeba se zaměřit, a co dělat, pokud se u Vás vyskytnou:

- **závažná alergická reakce, která způsobuje potíže s dýcháním nebo závratě.**

Pokud se u Vás vyskytnou tyto důležité nežádoucí účinky, ihned se obraťte na lékaře.

Měl(y) by být doplněn(y) tento nežádoucí účinek / tyto nežádoucí účinky s frekvencí není známo a držitelé rozhodnutí o registraci, kteří v příbalové informaci již uvedli podobné znění, by měli zachovat jeho / jejich vypočítanou frekvenci:

- **zvýšená citlivost na bolest.**
- **pocení.**
- **sucho v ústech.**
- **abstinenční příznaky nebo závislost (viz příznaky v bodě 3: Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek X).**

### ***Přípravky obsahující morfin, které jsou schváleny pro injekční/infuzní podání***

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 6.2

Je třeba doplnit toto upozornění:

**Fyzikálně-chemická neslučitelnost (tvorba sraženin) byla prokázána mezi roztoky morfin sulfátu a 5-fluorouracilu.**

#### **Příbalová informace**

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

**Fyzikálně-chemická neslučitelnost (tvorba sraženin) byla prokázána mezi roztoky morfin sulfátu a 5-fluorouracilu.**

### **Příloha III**

#### **Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červnu 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. srpna 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. října 2018