

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for morfin, morfin/cyclizin blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

- I lyset af de foreliggende data om **akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)** fra faglitteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng og en positiv dechallenge, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem morfin, morfin/cyclizin og AGEP i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder morfin, morfin/cyclizin, bør ændres i overensstemmelse hermed.
- I lyset af de foreliggende data om **øget risiko for respirationsdepression ved samtidig behandling med gabapentin eller pregabalin** fra faglitteraturen og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem morfin, morfin/cyclizin og øget risiko for respirationsdepression ved samtidig behandling med gabapentin eller pregabalin i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder morfin, morfin/cyclizin, bør ændres i overensstemmelse hermed.
- I lyset af de foreliggende data om **central søvnapnø** fra faglitteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng og en positiv dechallenge og rechallenge, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem morfin, morfin/cyclizin og central søvnapnø i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder morfin, morfin/cyclizin, bør ændres i overensstemmelse hermed.
- I lyset af de foreliggende data om **pancreatitis/spasmer i sphincter Oddi** fra faglitteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng og en positiv dechallenge og rechallenge, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem morfin, morfin/cyclizin og pancreatitis/spasmer i sphincter Oddi i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder morfin, morfin/cyclizin, bør ændres i overensstemmelse hermed.
- I lyset af litteraturreporter og tidligere foranstaltninger, der er truffet for andre opioidprodukter, mener PRAC, at der bør gives yderligere information om **opioidbrugsforstyrrelser** til de ordinerende læger og patienterne. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder morfin, morfin/cyclizin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for morfin, morfin/cyclizin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder morfin, morfin/cyclizin, forbliver uændret under forudsætning af, at der foretages de foreslåede ændringer af produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler, der indeholder morfin, morfin/cyclizin, allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til denne indstilling fra CMDh.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

For produkter med smerteindikation:

- Pkt. 4.2

Administration

...

Behandlingsmål og seponering

Før indledning af behandling med [(sær)navn] bør der med patienten aftales en behandlingsstrategi, der omfatter behandlingens varighed og mål, og en plan for afslutning af behandlingen i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og om nødvendigt justere doserne. Når en patient ikke længere har brug for behandling med [(sær)navn], kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosen gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. I mangel af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af den underliggende sygdom tages i betragtning (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighed

[(Sær)navn] bør ikke anvendes længere end nødvendigt.

For produkter med substitutionsindikation:

- Pkt. 4.2

Administration

...

Behandlingsmål og seponering

Før indledning af behandling med [(sær)navn] bør der med patienten aftales en behandlingsstrategi, der omfatter behandlingens varighed og mål. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og om nødvendigt justere doserne. Når en patient ikke længere har brug for behandling med [(sær)navn], kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosen gradvist for at forebygge abstinenssymptomer. (se pkt. 4.4).

Behandlingens varighed

[(Sær)navn] bør ikke anvendes længere end nødvendigt.

For alle produkter:

- Pkt. 4.4

Nedenstående advarsel bør tilføjes:

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger risikoen for central søvnapnø på en dosisafhængig måde. Det bør overvejes at reducere den totale opioiddosis hos patienter med central søvnapnø.

[...]

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, i forbindelse med behandling med morfin. De fleste af disse bivirkninger opstod inden for de første 10 dage af behandlingen. Patienter bør informeres om tegn og symptomer på AGEP og rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever sådanne symptomer.

Hvis der opstår tegn og symptomer på disse kutane bivirkninger, bør morfin seponeres, og en alternativ behandling overvejes.

[...]

Lever og galdeveje

Morfin kan forårsage dysfunktion og spasmer i sphincter Oddi og dermed øge det intrabiliære tryk og risikoen for symptomer i galdevejene og pancreatitis.

[...]

Opioidbrugsforstyrrelser (misbrug og fysisk afhængighed)

Der kan opstå tolerans og fysisk og/eller psykisk afhængighed efter gentagen administration af opioider som [(sær)navn].

Gentagen brug af [(sær)navn] kan medføre opioidbrugsforstyrrelser. En højere dosis og længere varighed af behandling med opioider kan øge risikoen for at udvikle opioidbrugsforstyrrelser. Misbrug eller bevidst forkert brug af [(sær)navn] kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidbrugsforstyrrelser er øget hos patienter med en personlig eller familiær (forældre eller søskende) sygehistorie omfattende misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig sygehistorie omfattende andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før indledning af behandling med [(sær)navn] og under behandlingen bør behandlingsmålene og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandling bør patienten også orienteres om risiciene for og tegnene på

opioidbrugsforstyrrelser. Hvis disse tegn forekommer, bør patienten rådes til at kontakte lægen.

Patienter skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om receptfornyelser). Dette omfatter gennemgang af samtidig behandling med opioider og psykoaktive lægemidler (f.eks. benzodiazepiner). Hos patienter med tegn og symptomer på opioidbrugsforstyrrelser bør det overvejes at konsultere en specialist i fysisk og psykisk afhængighed.

- Pkt. 4.5

For produktresuméer, som ikke allerede rummer nedenstående ordlyd om emnet, bør følgende interaktion tilføjes:

Morphin bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der får andre CNS-depressiva, herunder sedativa eller hypnotika, generelle anæstetika, phenothiaziner, andre beroligende midler, muskelafslappende midler, antihypertensiva, **gabapentin eller pregabalin** og alkohol. Interaktive virkninger, der resulterer i respirationsdepression, hypotension, dyb sedation eller koma, kan opstå, hvis disse lægemidler indtages i kombination med de sædvanlige doser af morfin.

- Pkt. 4.8

Tabel over bivirkninger:

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med hyppigheden "ikke kendt":

Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen "Luftveje, thorax og mediastinum" med hyppigheden "ikke kendt":

Central søvnapnø-syndrom

Følgende bivirkninger bør tilføjes under systemorganklassen "Mave-tarm-kanalen" med hyppigheden "ikke kendt":

Pancreatitis

Følgende bivirkninger bør tilføjes under systemorganklassen "Lever og galdeveje" med hyppigheden "ikke kendt":

Spasmer i sphincter Oddi

Indehavere af markedsføringstilladelser, for hvilke ovennævnte bivirkninger allerede er medtaget i pkt. 4.8 i produktinformationen, bør bibeholde den beregnede hyppighed for disse bivirkninger.

Følgende information bør tilføjes under underpunkt c. "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger":

Lægemiddelafhængighed

Gentagen brug af [(sær)navn] kan føre til lægemiddelafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemiddelafhængighed afhænger af patientens individuelle risikofaktorer, doseringen, og varigheden af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [(sær)navn]

Tolerans og fysisk/psykisk afhængighed

Dette lægemiddel indeholder morfin, som er et opioid. Gentagen brug af opioider kan medføre, at lægemidlet bliver mindre effektivt (din krop vænner sig til det, også kendt som tolerans). Gentagen brug af [(sær)navn] kan også medføre fysisk/psykisk afhængighed og misbrug, som igen kan resultere i livstruende overdosering. Risikoen for disse bivirkninger kan stige i takt med, at dosen øges, og behandlingen forlænges.

Fysisk/psykisk afhængighed kan få dig til at føle, at du ikke længere har styr på, hvor stor en mængde lægemiddel du har brug for, eller hvor ofte du har brug for det.

Risikoen for at blive fysisk/psykisk afhængig varierer fra person til person. Du kan have større risiko for at blive fysisk/psykisk afhængig af [(sær)navn], hvis:

- Du eller nogen i din familie tidligere har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("været fysisk og psykisk afhængig").

- Du er ryger.

- Du tidligere har haft problemer med din sindstilstand (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.

Hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer, mens du tager [(sær)navn], kan det være et tegn på, at du er blevet fysisk/psykisk afhængig:

- Du er nødt til at tage lægemidlet i længere tid end anbefalet af lægen.

- Du har behov for at tage mere end den anbefalede dosis.

- Du anvender lægemidlet af andre årsager end dem, det er ordineret til, f.eks. "for at bevare roen" eller "hjælpe dig med at sove".

- Du har gentagne gange forgæves forsøgt at holde op med at tage lægemidlet eller begrænse brugen af det.

- Du bliver utilpas, når du holder op med at tage lægemidlet, og du får det bedre, når du begynder at tage lægemidlet igen ("abstinenser").

Hvis du opdager nogen af disse tegn, skal du kontakte lægen for at drøfte den bedste behandling for dig fremadrettet, herunder hvornår det er hensigtsmæssigt at stoppe, og hvordan du stopper sikkert (se punkt 3, "Hvis du holder op med at tage [(sær)navn]").

Advarsler og forsigtighedsregler – Vær ekstra forsigtig med [(sær)navn]:

Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med behandling med [(sær)navn]. Symptomerne opstår sædvanligvis inden for de første 10 dage af behandlingen. Fortæl det til lægen, hvis du nogensinde har udviklet et alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blæredannelse og/eller mundsår efter at have taget [(sær)navn] eller andre opioider. Stop med at bruge [(sær)navn] og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer: blæredannelse, udbredt skællende hud eller pusfyldte pletter sammen med feber.

[...]

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

[(Produktnavn)] kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser såsom søvnapnø (vejrtrækningspauser under søvn) og søvnrelateret hypoxæmi (lavt iltniveau i blodet). Symptomerne kan omfatte vejrtrækningspauser under søvn, afbrudt søvn på grund af åndenød, urolig søvn eller voldsom sløvhed i løbet af dagen. Hvis du eller en anden person observerer disse symptomer, skal du kontakte din læge. Lægen kan overveje at reducere dosen.

[...]

Kontakt lægen, hvis du oplever svære smerter i den øvre del af maven (som eventuelt stråler om i ryggen), kvalme, opkastning eller feber, da dette kan være symptomer forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) og galdevejene.

Brug af andre lægemidler sammen med [(sær)navn]

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Et stort antal lægemidler kan interagere med morfinsulfat til injektion, hvilket i væsentlig grad kan ændre deres virkninger. Disse lægemidler omfatter:

- **Gabapentin eller pregabalin til behandling af epilepsi og smerter som følge af nerveproblemer (neuropatiske smerter)**

3. Sådan skal du tage [(sær)navn]

<<Tag> <Brug> altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens <eller apotekspersonalets> anvisning. Er <De> <du> i tvivl, så spørg <lægen> <eller apotekspersonalet>.>

(Følgende sætning gælder for morfinholdige produkter med en godkendt indikation til behandling af smerter)

Før du begynder på behandlingen og regelmæssigt under behandlingen, vil din læge drøfte med dig, hvad du kan forvente ved at bruge [(sær)navn], hvornår og hvor længe du skal tage det, hvornår du skal kontakte lægen, og hvornår du skal stoppe med at tage det (se også "Hvis du holder op med at tage [(sær)navn]" i dette punkt).

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at bruge [(sær)navn] og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer:

Svær hudreaktion med blæredannelse, udbredt skællende hud, pusfyldte pletter sammen med feber. Dette kan være en tilstand kaldet akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP).

Andre mulige bivirkninger:

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- **Søvnapnø (vejrtrækningspauser under søvn)**

Symptomer forbundet med betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) og galdeveje, f.eks. svære smerter i den øvre del af maven (som eventuelt stråler om i ryggen), kvalme, opkastning eller feber.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i juni 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale kompetente myndigheder:	6. august 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ansøgningen om ændringen):	5. oktober 2023