

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Morphin, Morphin/Cyclizin, wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

- Angesichts der verfügbaren Daten zu **akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP)** aus der Literatur und Spontanmeldungen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs und einer positiven Dechallenge in einigen Fällen, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Morphin, Morphin/Cyclizin und AGEP zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Morphin, Morphin/Cyclizin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.
- Angesichts der verfügbaren Daten zu einem **erhöhten Risiko einer Atemdepression bei gleichzeitiger Behandlung mit Gabapentin oder Pregabalin** aus der Literatur und eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Morphin, Morphin/Cyclizin und einem erhöhten Risiko einer Atemdepression bei gleichzeitiger Behandlung mit Gabapentin oder Pregabalin zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Morphin, Morphin/Cyclizin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.
- Angesichts der verfügbaren Daten zu **zentraler Schlafapnoe** aus der Literatur und Spontanmeldungen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, einer positiven Dechallenge und einer Rechallenge in einigen Fällen, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Morphin, Morphin/Cyclizin und zentraler Schlafapnoe zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Morphin, Morphin/Cyclizin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.
- Angesichts der verfügbaren Daten zu **Pankreatitis/Spasmus des Sphincter Oddi** aus der Literatur und Spontanmeldungen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, einer positiven Dechallenge und Rechallenge in einigen Fällen, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Morphin, Morphin/Cyclizin und Pankreatitis/Spasmus des Sphincter Oddi zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Morphin, Morphin/Cyclizin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.
- Angesichts der Berichte aus der Literatur und früherer Maßnahmen, die im Zusammenhang mit anderen Opioid-Produkten ergriffen wurden, ist der PRAC der Auffassung, dass die verschreibenden Ärzte und die Patienten weitere Informationen über **Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, OUD)** erhalten sollten. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Morphin, Morphin/Cyclizin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Morphin, Morphin/Cyclizin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Morphin,

Morphin/Cyclizin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Morphin, Morphin/Cyclizin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen die CMDh-Stellungnahme entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Für Arzneimittel mit Schmerzindikation:

- Abschnitt 4.2

Art der Anwendung

...

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit [Name des Arzneimittels] sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit [Name des Arzneimittels] nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer

[Name des Arzneimittels] sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Für Arzneimittel mit Substitutionsindikation:

- Abschnitt 4.2

Art der Anwendung

...

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit [Name des Arzneimittels] sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen, gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit [Name des Arzneimittels] nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsdauer

[Name des Arzneimittels] sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Für alle Arzneimittel:

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Gesamtopioiddosis in Betracht gezogen werden.

[...]

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

In Verbindung mit Morphinbehandlung wurde über akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, berichtet. Die meisten dieser Reaktionen traten innerhalb der ersten 10 Behandlungstage auf. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von AGEP informiert und darauf hingewiesen werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, falls bei ihnen solche Symptome auftreten.

Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Hautreaktionen hinweisen, sollte Morphin abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

[...]

Leber- und Gallenerkrankungen

Morphin kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphincter Oddi verursachen, wodurch der intrabiliäre Druck zunimmt und das Risiko für Gallenwegssymptome und Pankreatitis steigt.

[...]

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie [Name des Arzneimittels] können sich eine Toleranz und eine körperliche und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von [Name des Arzneimittels] kann zu einer Opioidgebrauchsstörung (Opioid use disorder, OUD) führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von [Name des Arzneimittels] kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen

Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit [Name des Arzneimittels] und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan zum für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepine). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

- Abschnitt 4.5

In Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, die noch nicht den nachstehenden Wortlaut zu diesem Thema enthalten, sollten die folgenden Wechselwirkungen hinzugefügt werden:

Morphin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere das Zentralnervensystem dämpfende Mittel, einschließlich Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, andere Beruhigungsmittel, Muskelrelaxanzien, Antihypertensiva, **Gabapentin oder Pregabalin** und Alkohol, erhalten. Wechselwirkungen, die zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung oder Koma führen, können auftreten, wenn diese Arzneimittel in Kombination mit den üblichen Dosen von Morphin angewendet werden.

- Abschnitt 4.8

Übersicht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Pankreatitis

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Spasmus des Sphincter Oddi

Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die die vorstehend genannten Nebenwirkungen bereits in Abschnitt 4.8 ihrer Produktinformation aufgenommen haben, sollten ihre berechnete Häufigkeit beibehalten.

Die folgenden Informationen sollten unter Unterabschnitt c „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ hinzugefügt werden:

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von [Name des Arzneimittels] kann, auch in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht

Dieses Arzneimittel enthält Morphin und ist ein Opioid-Arzneimittel. Die wiederholte Anwendung von Opioiden kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam wird (Sie gewöhnen sich daran, was als Toleranz bezeichnet wird).

Die wiederholte <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann. Das Risiko für diese Nebenwirkungen kann mit einer höheren Dosis und einer längeren Anwendungsdauer steigen.

Bei einer Abhängigkeit oder Sucht haben Sie möglicherweise das Gefühl, dass Sie nicht mehr kontrollieren können, wie viel Arzneimittel Sie <einnehmen> <anwenden> müssen oder wie oft sie es <einnehmen> <anwenden> müssen.

Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Sie haben eventuell ein größeres Risiko, von [Name des Arzneimittels] abhängig oder danach süchtig zu werden, wenn:

- Sie oder ein Familienmitglied jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).

- Sie Raucher sind.

- Sie jemals psychische Probleme (Depression, Angststörung oder eine Persönlichkeitsstörung) hatten oder wegen einer anderen psychischen Erkrankungen von einem Psychiater behandelt wurden.

Wenn Sie während der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind:

- Sie müssen das Arzneimittel länger <einnehmen> <anwenden>, als von Ihrem Arzt empfohlen.

- Sie müssen mehr als die empfohlene Dosis <einnehmen> <anwenden>.

- Sie <nehmen> <wenden> dieses Arzneimittel aus anderen Gründen <ein> <an>, als den Gründen, wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B., „um ruhig zu bleiben“ oder „um zu schlafen“.

- Sie haben mehrere erfolglose Versuche unternommen, das Arzneimittels abzusetzen oder die <Einnahme> <Anwendung> des Arzneimittels zu kontrollieren.

- Wenn Sie das Arzneimittels nicht <einnehmen> <anwenden>, fühlen Sie sich unwohl und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder <einnehmen> <anwenden> („Entzugserscheinungen“).

Wenn Sie eines oder mehrere dieser Anzeichen bei sich bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, um den für Sie besten Behandlungsweg zu besprechen, einschließlich der Frage, wann es am besten ist, das Arzneimittel abzusetzen und wie es sicher abgesetzt werden kann (siehe Abschnitt 3 „Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] abbrechen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen – Besondere Vorsicht bei der Anwendung von [Produktname] ist erforderlich:

Bei der Behandlung mit [Name des Arzneimittels] wurde über akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. Symptome treten üblicherweise innerhalb der ersten 10 Behandlungstage auf. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen nach der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] oder anderen Opioiden ein schwerer Hautausschlag aufgetreten ist, die Haut sich abgelöst hat, sich Blasen gebildet und/oder sich wunde Stellen im Mund entwickelt haben. Beenden Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] und gehen Sie sofort zu einem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken: Blasenbildung, großflächig schuppige Haut oder eitergefüllte Stellen zusammen mit Fieber.

[...]

Schlafbezogene Atemstörungen

[Name des Arzneimittels] kann schlafbezogene Atemstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafs, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder

übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt wird eine Verringerung der Dosis in Betracht ziehen.

[...]

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen starke Schmerzen im Oberbauch, die möglicherweise in den Rücken ausstrahlen, Übelkeit, Erbrechen oder Fieber auftreten, da dies Symptome sein könnten, die mit einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) und des Gallengangsystems in Verbindung stehen.

<Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel <einnehmen> <anwenden>, kürzlich andere Arzneimittel <eingenommen> <angewendet> haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel <einzunehmen> <anzuwenden>.

Bei einer großen Anzahl von Arzneimitteln kann es zu Wechselwirkungen mit Morphin-Sulfat-Injektionen kommen, wodurch deren Wirkungen erheblich verändert werden können. Zu diesen Arzneimitteln gehören:

- **Gabapentin oder Pregabalin zur Behandlung von Epilepsie und Schmerzen aufgrund von Nervenproblemen (neuropathische Schmerzen)**

3. Wie ist [Name des Arzneimittels] <einzunehmen> <anzuwenden>?

<<Nehmen> <Wenden> Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt <oder Apotheker> <ein> <an>. Fragen Sie bei Ihrem <Arzt> <oder> <Apotheker> nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.>

(Der folgende Satz gilt für morphinhaltige Arzneimittel mit zugelassener Indikation zur Schmerzbehandlung)

Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung mit Ihnen besprechen, was Sie von der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] erwarten können, wann und wie lange Sie es <einnehmen> <anwenden> müssen, wann Sie Ihren Arzt kontaktieren sollten und wann Sie das Arzneimittel absetzen müssen (siehe auch „Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] abbrechen“ in diesem Abschnitt).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Brechen Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines der folgenden Symptome bei sich bemerken:

Schwere Hautreaktionen mit Blasenbildung, großflächig schuppiger Haut, eitergefüllten Stellen zusammen mit Fieber. Dies könnte eine Erkrankung sein, die als akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) bezeichnet wird.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- **Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs)**

Symptome im Zusammenhang mit einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) und des Gallengangsystems, wie starke Schmerzen im Oberbauch, die möglicherweise in den Rücken ausstrahlen, Übelkeit, Erbrechen oder Fieber.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	6. August 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	5. Oktober 2023