

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 morphin, morphin/cyclizin blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

På grundlag af indberetninger efter markedsføring og litteraturdata fandt PRAC, at det var hensigtsmæssigt at ajourføre produktinformationen med tilføjelse af advarsler om akut thoraxsyndrom hos patienter med seglcelleanæmi og om adrenal insufficiens, hypogonadisme efter langvarig anvendelse, potentielt fatale interaktioner med benzodiazepiner, interaktioner med rifampicin (førende til reduceret analgetisk virkning) og hyperalgesi, der navnlig var iagttaget ved høje doser.

De foreliggende data støttede desuden, at der som uønskede hændelser i produktinformationen blev medtaget anafylaktoid reaktion, angst og dysfori (som abstinenssymptomer), hyperhidrose, mundtørhed, afhængighed, abstinenssyndrom samt allodyni og hyperalgesi.

Der er non-kliniske data, som viser nedsat fertilitet og risiko for kromosomskader, hvilket giver grund til desuden at foretage en ajourføring af de pågældende afsnit af produktinformationen.

Der er iagttaget neonatalt abstinenssyndrom hos nyfødte børn af mødre, som er behandlet med opioider, hvorfor der er givet relevante oplysninger herom i de pågældende afsnit af produktinformationen.

På baggrund af de foreliggende data om afhængighed, misbrug og abstinenser er de pågældende anbefalinger og advarsler i produktinformationen desuden skærpet, så de afspejler relevante risikofaktorer og symptomer. Risikoen for mors og aspirationspneumoni er desuden tilføjet i de afsnit af produktinformationen, der vedrører overdosering.

Der er iagttaget dannelse af præcipitat med 5-fluorouracil i produkter, som er godkendt til injektion/infusion, hvorfor denne uforlidelighed er afspejlet i de pågældende dele af produktinformationen for disse produkter.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for produkter, der er omfattet af denne enkeltstående PSUR-vurdering, bør ændres. I det omfang andre lægemidler, der indeholder morphin, morphin/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 (-midler)

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

Alle indehavere af markedsføringstilladelse

Produktresumé

- Pkt. 4.2:

Seponering af behandling

Der kan udløses abstinenssyndrom ved pludselig seponering af opioider. Dosis bør derfor nedsættes gradvist før seponering.

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel tilføjes:

Akut thoraxsyndrom hos patienter med seglcelleanæmi

På grund af en mulig sammenhæng mellem akut thoraxsyndrom og anvendelse af morfin hos patienter med seglcelleanæmi, der er behandlet med morfin under en vasookklusiv krise, kræves der tæt overvågning for symptomer på akut thoraxsyndrom.

I produktresuméer, der ikke allerede indeholder oplysninger om emnet, indsættes følgende tekst i pkt. 4.4:

Adrenal insufficiens

Opioidanalgetika kan forårsage reversibel adrenal insufficiens, der kræver overvågning og substitutionsbehandling med glukokortikoider. Symptomer på adrenal insufficiens kan f.eks. omfatte kvalme, opkastning, appetitløshed, træthed, svaghed, svimmelhed eller lavt blodtryk.

I produktresuméer, der ikke allerede indeholder oplysninger om emnet, indsættes følgende tekst i pkt. 4.4:

Fald i kønshormoner og stigning i prolaktin

Langvarig brug af opioidanalgetika kan være forbundet med fald i kønshormoner og stigning i prolaktin. Symptomerne omfatter nedsat libido, impotens eller amenorré.

Følgende advarsel tilføjes:

Især ved høje doser kan der forekomme hyperalgesi, som ikke responderer på yderligere dosisforøgelse af morfin. Dosisreduktion af morfin eller skift af opioid kan være påkrævet.

Følgende advarsel tilføjes:

Risiko ved samtidig brug af sedativa som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:

Samtidig brug af <særnavn> og sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og mors. På grund af disse risici bør samtidig behandling med sådanne sedativa forbeholdes patienter, som ikke har andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere <særnavn> samtidig med sedativa, bør der anvendes den laveste effektive dosis, og behandlingsvarigheden bør være så kort som muligt.

Patienterne bør overvåges tæt for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det kraftigt at informere patienter og deres omsorgsgivere om at være opmærksomme på sådanne symptomer (se pkt. 4.5).

I produktresuméer, hvor nedenstående ordlyd om emnet ikke allerede er anvendt, indsættes følgende advarsel:

Morphin har et misbrugspotentiale svarende til andre stærke opioidagonister og bør anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen.

I produktresuméer, hvor nedenstående ordlyd om emnet ikke allerede er anvendt, indsættes følgende advarsel:

Afhængighed og abstinenssyndrom

Anvendelse af opioidanalgetika kan være forbundet med udvikling af fysisk og/eller psykisk afhængighed eller tolerans. Risikoen stiger med behandlingens varighed og med dosis. Symptomerne kan minimeres ved tilpasning af dosis eller lægemiddelform og gradvis seponering af morphin. Vedrørende de enkelte symptomer, se pkt. 4.8.

Følgende advarsel tilføjes:

Plasmakoncentrationen af morphin kan nedsættes af rifampicin. Under og efter behandling med rifampicin bør den analgetiske virkning af morphin overvåges og dosis af morphin justeres.

- Pkt. 4.5

Følgende advarsel tilføjes:

Sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler:

Anvendelse af opioider sammen med sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og mors som følge af additiv CNS-deprimerende virkning. Dosis og varighed af samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.6

Fertilitet

Dyreforsøg har vist, at morfin kan reducere fertiliteten (se 5.3. prækliniske sikkerhedsdata).

Graviditet

Nyfødte, hvis mødre har fået opioidanalgetika under graviditeten, bør overvåges for tegn på neonatalt abstinenssyndrom. Behandlingen kan bestå i et opioid og støttende pleje.

- Pkt. 4.8

Indehavere af en markedsføringstilladelse, for hvilken nedenstående vilkår allerede er indeholdt i produktinformationens pkt. 4.8, bør bibeholde deres beregnede hyppighed for alle nedenstående bivirkninger.

Følgende bivirkning(er) tilføjes under systemorganklassen "Immunsystemet" med hyppigheden "ikke kendt": **anafylaktoide reaktioner**

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen "Nervesystemet" med hyppigheden "ikke kendt": **allodyni, hyperalgesi (se pkt. 4.4)**

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen "Nervesystemet" med hyppigheden "ikke kendt": **hyperhidrose**

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen "Mave-tarm-kanalen" med hyppigheden "ikke kendt": **mundtørhed**

Følgende symptomer bør tilføjes som lægemiddelabstinenssymptomer, f.eks. i et pkt. 4.8c) Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, under bivirkningstabellen: **dysfori, angst**

Følgende bivirkning(er) tilføjes under systemorganklassen "Psykiske forstyrrelser" med hyppigheden "ikke kendt": **afhængighed**

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen "Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet" med hyppigheden "ikke kendt": **abstinenssyndrom**

Følgende tekst indsættes i pkt. 4.8c), Beskrivelse af udvalgte bivirkninger eller i et tilsvarende punkt under bivirkningstabellen.

afhængighed og abstinenssyndrom

Anvendelse af opioidanalgetika kan være forbundet med udvikling af fysisk og/eller psykisk afhængighed eller tolerans. Et abstinenssyndrom kan udløses, når administrationen af opioid pludseligt seponeres eller der gives opioidantagonister, eller kan undertiden forekomme mellem doserne. Vedrørende behandling henvises til pkt. 4.4.

Fysiologiske abstinenssymptomer omfatter: kropssmerter, tremor, restless legs syndrom, diarré, abdominal kolik, kvalme, influenzalignende symptomer, takykardi og mydriasis. Psykiske symptomer omfatter dysfori, angst og irritabilitet. Ved lægemiddelafhængighed ses ofte "stoftrang".

- Pkt. 4.9

Følgende symptomer på overdosis tilføjes i pkt. 4.9:

Symptomer

Mors kan forårsages af respirationssvigt.

Aspirationspneumoni.

- Pkt. 5.3

Følgende oplysninger tilføjes:

Hos hanrotter er beskrevet nedsat fertilitet og kromosomskader i gameter.

Indlægsseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at <tage > <bruge> X

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen <eller> <apotekspersonalet> <eller sundhedspersonalet>, hvis du oplever et af følgende symptomer, mens du <tager> <bruger> X:

- Øget smertefølsomhed, selv om du tager større doser (hyperalgesi). Lægen vil afgøre, om du behøver ændring i dosis eller skift til et andet stærkt smertestillende middel (se afsnit 2).
- Svaghed, træthed, appetitløshed, kvalme, opkastning eller lavt blodtryk. Dette kan være et symptom på, at binyrerne danner for lidt af hormonet kortisol, og at du muligvis behøver hormontilskud.
- Nedsat sexlyst, impotens, ophør af menstruation. Dette kan skyldes nedsat dannelse af kønshormoner.
- Hvis du tidligere har været afhængig af stoffer eller alkohol. Fortæl også, hvis du mærker, at du ved at blive afhængig af X, når du får det. Du er måske begyndt at tænke meget på, hvornår du kan få den næste dosis, selvom du ikke behøver den mod smerterne.

- **Abstinenssymptomer eller afhængighed. De almindeligste afhængighedssymptomer er nævnt i afsnit 3. Hvis dette forekommer, kan lægen ændre typen af lægemiddel eller intervallet mellem doserne.**

Brug af anden medicin sammen med X

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Dette er særlig vigtigt, hvis du tager nogen af nedenstående lægemidler, eller lægemidler mod:

- **Rifampicin mod f.eks. tuberkulose**
- **Samtidig brug af X og beroligende lægemidler såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler øger risikoen for døsighed, åndedrætsbesvær (respirationsdepression) og bevidstløshed og kan være livstruende. Derfor bør samtidig brug kun overvejes, når der ikke er andre behandlingsmuligheder. Men hvis lægen alligevel ordinerer X sammen med beroligende medicin, bør lægen begrænse dosis og varighed af samtidig behandling. Fortæl lægen om alle beroligende lægemidler, du får, og overhold nøje lægens anbefaling om dosis. Det kan være nyttigt at bede venner eller familie om at være opmærksom på ovennævnte tegn og symptomer. Kontakt lægen, hvis du får sådanne symptomer.**

Graviditet <og> <,> amning <og> frugtbarhed>

Hvis X bruges i lang tid under graviditet, er der risiko for, at det nyfødte barn får abstinenssymptomer, som bør behandles af en læge.

- 3. Sådan skal du <tage> <bruge> X

Følgende oplysninger tilføjes efter behov:

<Hvis du har <taget> <brugt> for meget X>

Personer, der har taget en overdosis, **kan få lungebetændelse ved at indånde opkast eller fremmedlegemer, med symptomer bestående af åndenød, hoste og feber.**

Personer, der har taget en overdosis, kan også få **vejrtrækningsbesvær, der fører til bevidstløshed eller død.**

Hvis du holder op med at bruge X

Hold ikke op med at tage X uden at have aftalt det med lægen. Hvis du vil stoppe behandlingen med X, så spørg lægen, hvordan du langsomt skal nedsætte dosis, så du undgår abstinenssymptomer. Abstinenssymptomer kan omfatte smerter i kroppen, rysten, diarré, mavesmerter, kvalme, influenzalignende symptomer, hurtigt hjerteslag og store pupiller. Psykiske symptomer omfatter intens utilfredshedsfølelse, angst og irritabilitet

- 4. Bivirkninger

I overensstemmelse med ORD-skabelonen skal følgende oplysninger tilføjes i begyndelsen af afsnittet, da de anses for vigtige.

I indlægssedler, der ikke allerede indeholder oplysninger om emnet, indsættes følgende tekst:

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Vigtige bivirkninger eller symptomer, du skal være opmærksom på, og hvad du skal gøre, hvis du får dem:

- **Alvorlig allergisk reaktion, der medfører vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed.**

Hvis du får disse vigtige bivirkninger, skal du straks kontakte en læge.

Følgende bivirkning(er) tilføjes med hyppighed ikke kendt; markedsføringstilladelsesindehavere, der allerede har denne ordlyd i deres indlægsseddel, bibeholder deres beregnede hyppighed:

- **Øget smertefølsomhed**
- **Svedtendens**
- **Mundtørhed**
- **Abstinenssymptomer eller afhængighed (vedrørende symptomer, se afsnit 3: Hvis du holder op med at tage X).**

Morphinindeholdende produkter, der er godkendt til injektion/infusion

Produktresumé

- Pkt. 6.2

Følgende advarsel tilføjes:

Der er påvist fysisk-kemisk uforlidelighed (med dannelse af precipitater) mellem opløsninger af morphinsulfat og 5-fluorouracil.

Indlægsseddel

Følgende oplysninger er udelukkende tiltænkt sundhedspersoner:

Der er påvist fysisk-kemisk uforlidelighed (med dannelse af precipitater) mellem opløsninger af morphinsulfat og 5-fluorouracil.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i juni 2018
Oversættelser af bilagene til indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11. august 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. oktober 2018