

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung 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:

Auf der Grundlage der Berichterstattung nach der Markteinführung und der Daten aus der Literatur sah der PRAC es als notwendig an, die Produktinformation zu aktualisieren, indem Warnhinweise zu akutem Thorax-Syndrom bei Patienten mit Sichelzellerkrankung, Nebenniereninsuffizienz, Hypogonadismus nach Langzeitanwendung, potenziell tödlichen Wechselwirkungen mit Benzodiazepinen, Wechselwirkungen mit Rifampicin (welche zu verminderten schmerzlindernden Wirkungen führen) und Hyperalgesie, welche besonders bei hohen Dosierungen beobachtet wird, aufgenommen werden.

Des Weiteren stützten die verfügbaren Daten außerdem die Aufnahme von anaphylaktoider Reaktion, Angst und dysphorischer Stimmung (als Symptome des Arzneimittelentzugs), Hyperhidrose, Mundtrockenheit, Abhängigkeit, Arzneimittelentzugssyndrom sowie Allodynie und Hyperalgesie als unerwünschte Ereignisse in die Produktinformation.

Auf der Grundlage nicht-klinischer Daten, die auf verminderte Fertilität und ein Risiko für Chromosomenschäden hinweisen, wird eine Aktualisierung der entsprechenden Abschnitte der Produktinformation ebenfalls als begründet angesehen.

Da neonatales Abstinenzsyndrom bei Neugeborenen von mit Opioiden behandelten Müttern beobachtet wurde, wurden entsprechende Informationen in die jeweiligen Abschnitte der Produktinformation aufgenommen.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Abhängigkeit, Missbrauch und Entzug wurden darüber hinaus die entsprechenden Empfehlungen und Warnhinweise in der Produktinformation verstärkt, um relevanten Risikofaktoren und Symptomen Rechnung zu tragen. Ferner wurden die Risiken für Todesfälle und Aspirationspneumonie in die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation, die sich mit Überdosierung befassen, aufgenommen.

Bei zur Injektion/Infusion zugelassenen Arzneimitteln wurde im Zusammenhang mit 5-Fluorouracil Präzipitatbildung beobachtet; daher wird dieser Inkompatibilität in den entsprechenden Abschnitten der Produktinformation für diese Arzneimittel Rechnung getragen.

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 kommt zu dem Schluss, 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, dass die betroffenen Mitgliedstaaten und Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die CMDh Stellungnahme berücksichtigen.

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~~)

Alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2:

Absetzen der Therapie

Bei abruptem Absetzen der Gabe von Opioiden kann sich ein Abstinenzsyndrom einstellen. Daher sollte die Dosis vor dem Absetzen schrittweise reduziert werden.

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis ist hinzuzufügen:

Akutes Thorax-Syndrom (ATS) bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit (SZK)

Aufgrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen ATS und der Anwendung von Morphin bei SZK-Patienten, die während einer vasookklusiven Krise mit Morphin behandelt werden, ist eine engmaschige Überwachung auf ATS-Symptome angezeigt.

Bei Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, die noch keine Informationen zu diesem Thema enthalten, ist der folgende Wortlaut in Abschnitt 4.4 aufzunehmen:

Nebenniereninsuffizienz

Opioid-Analgetika können eine reversible Nebenniereninsuffizienz verursachen, die eine Überwachung und eine Ersatztherapie mit Glukokortikoiden erfordert. Symptome einer Nebenniereninsuffizienz können z. B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Erschöpfung, Schwäche, Schwindelgefühl oder niedriger Blutdruck sein.

Bei Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, die noch keine Informationen zu diesem Thema enthalten, ist der folgende Wortlaut in Abschnitt 4.4 aufzunehmen:

Verminderte Spiegel von Sexualhormonen und erhöhte Prolactin-Konzentrationen

Die Langzeitanwendung von Opioid-Analgetika kann mit verminderten Spiegeln von Sexualhormonen und erhöhten Prolaktin-Konzentrationen einhergehen. Zu den Symptomen zählen verminderte Libido, Impotenz oder Amenorrhö.

Folgender Warnhinweis ist hinzuzufügen:

Inbesondere bei hohen Dosen kann Hyperalgesie auftreten, die nicht auf eine weitere Erhöhung der Morphindosis anspricht. Eine Reduzierung der Morphindosis oder eine Umstellung des Opioids kann erforderlich sein.

Folgender Warnhinweis ist hinzuzufügen:

Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von <Name des Arzneimittels> und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte eine gleichzeitige Verordnung mit diesen Sedativa Patienten vorbehalten sein, für die keine alternativen Behandlungsoptionen infrage kommen. Wenn die Entscheidung getroffen wird, <Name des Arzneimittels> gleichzeitig mit Sedativa zu verordnen, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuungspersonen anzuweisen, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, die den nachstehenden Wortlaut zu diesem Thema noch nicht enthalten, ist der folgende Wortlaut aufzunehmen:

Morphin hat ein Missbrauchspotenzial, das mit dem anderer starker Opioidagonisten vergleichbar ist, und sollte bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, die den nachstehenden Wortlaut zu diesem Thema noch nicht enthalten, ist der folgende Wortlaut aufzunehmen:

Abhängigkeit und Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom)

Die Anwendung von Opioid-Analgetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz verbunden sein. Das Risiko steigt mit längerer Anwendungsdauer und höherer Dosierung des Arzneimittels. Die Symptome können durch Anpassung der Dosis oder der Darreichungsform sowie über das schrittweise Absetzen von Morphin verringert werden. Einzelne Symptome, siehe Abschnitt 4.8.

Folgender Warnhinweis ist hinzuzufügen:

Die Morphin-Plasmakonzentrationen können durch Rifampicin reduziert werden. Die analgetische Wirkung von Morphin sollte während und nach der Behandlung mit Rifampicin überwacht und die Dosierungen von Morphin angepasst werden.

- Abschnitt 4.5

Folgender Warnhinweis ist hinzuzufügen:

Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht aufgrund einer additiven, das ZNS dämpfenden Wirkung

das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

- Abschnitt 4.6

Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Morphin die Fertilität reduzieren kann (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Schwangerschaft

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioid-Analgetika erhalten haben, sollten auf Anzeichen eines neonatalen Entzugs (Abstinenzsyndrom) überwacht werden. Die Behandlung kann ein Opioid und unterstützende Behandlung umfassen.

- Abschnitt 4.8

Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, deren Produktinformation die nachstehenden Bedingungen bereits in Abschnitt 4.8 enthält, sollten ihre berechnete Häufigkeit für alle nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen beibehalten.

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **anaphylaktoide Reaktionen**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Allodynie, Hyperalgesie (siehe Abschnitt 4.4)**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Hyperhidrose**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Mundtrockenheit**

Die folgenden Symptome sind als Symptome des Arzneimittelentzugssyndroms, z. B. in Abschnitt 4.8c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, unter der Tabelle mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen hinzuzufügen: **dysphorische Stimmung, Angst**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Abhängigkeit**

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)**

Der folgende Wortlaut ist in Abschnitt 4.8c), Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, oder in einem ähnlichen Abschnitt unter der Tabelle mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufzunehmen.

Arzneimittelabhängigkeit und Entzugerscheinungen (Abstinenzsyndrom)

Die Anwendung von Opioidan-Algetika kann mit der Entwicklung von körperlicher und/oder psychischer Abhängigkeit oder Toleranz einhergehen. Wenn die Gabe von Opioiden abrupt abgesetzt wird oder eine Gabe von Opioidantagonisten erfolgt, kann ein Abstinenzsyndrom ausgelöst werden; es kann in manchen Fällen auch zwischen den Dosen auftreten. Behandlungsempfehlungen, siehe Abschnitt 4.4.

Zu den körperlichen Entzugssymptomen gehören: Körperschmerzen, Tremor, Restless LegsSyndrom, Diarrhö, Bauchkolik, Übelkeit, grippeähnliche Symptome, Tachykardie und Mydriasis. Psychische Symptome sind unter anderem dysphorische Stimmung, Angst und Reizbarkeit. Arzneimittelabhängigkeit geht häufig mit „Drogenhunger“ einher.

- Abschnitt 4.9

Die folgenden Symptome einer Überdosierung sind in Abschnitt 4.9 hinzuzufügen:

Symptome

Es kann zu Todesfällen aufgrund von Atemversagen kommen.

Aspirationspneumonie.

- Abschnitt 5.3

Folgende Information ist hinzuzufügen:

Bei männlichen Ratten wurde über reduzierte Fertilität und Chromosomenschäden in Keimzellen berichtet.

Packungsbeilage

- 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <, > <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal >, wenn während der <Einnahme> <Anwendung> von X folgende Symptome bei Ihnen auftreten:

- **erhöhte Schmerzempfindlichkeit trotz der Tatsache, dass Sie höhere Dosen einnehmen (Hyperalgesie). Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihre Dosis geändert oder das starke Analgetikum („Schmerzmittel“) umgestellt werden muss (siehe Abschnitt 2).**

- Schwäche, Erschöpfung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen oder niedriger Blutdruck. Dies kann ein Symptom einer zu geringen Produktion des Hormons Kortisol in den Nebennieren sein, und möglicherweise müssen Sie ein Hormonergänzungsmittel einnehmen.
- Vermindertes sexuelles Verlangen, Erektionsstörungen, Ausbleiben der monatlichen Regelblutung. Dies kann auf eine verminderte Produktion von Sexualhormonen zurückzuführen sein.
- Wenn Sie in der Vergangenheit drogen- oder alkoholabhängig waren. Geben Sie ebenfalls Bescheid, wenn Sie das Gefühl haben, dass Sie abhängig von X werden, während Sie es anwenden. In diesem Fall kann es zum Beispiel sein, dass Sie in begonnen haben, viel darüber nachzudenken, wann Sie die nächste Dosis einnehmen können, selbst wenn Sie sie nicht zur Linderung der Schmerzen benötigen.
- Entzugssymptome oder Abhängigkeit. Die häufigsten Entzugssymptome sind in Abschnitt 3 genannt. Wenn dies der Fall ist, kann Ihr Arzt die Art des Arzneimittels ändern oder die Dauer zwischen den Dosen ändern.

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn Sie eines der nachstehend genannten Arzneimittel bzw. Arzneimittel gegen die folgenden Beschwerden und Erkrankungen einnehmen:

- Rifampicin, z. B. zur Behandlung von Tuberkulose.
- Die gleichzeitige Anwendung von X und Beruhigungsmitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln erhöht das Risiko für Benommenheit, Beeinträchtigung der Atmung (Atemdepression) und Bewusstlosigkeit und kann mitunter lebensbedrohlich sein. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Anwendung nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn andere Behandlungsmöglichkeiten nicht infrage kommen. Wenn Ihr Arzt dennoch X zusammen mit Beruhigungsmitteln verschreibt, sollte er die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Behandlung beschränken. Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle Beruhigungsmittel, die Sie einnehmen, und befolgen Sie genau die Dosisempfehlungen Ihres Arztes. Es kann hilfreich sein, Freunde oder Verwandte auf die vorstehend genannten Anzeichen und Symptome zu achten zu lassen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn derartige Symptome bei Ihnen auftreten.

Schwangerschaft <und> <,> Stillzeit <und Fortpflanzungsfähigkeit>

Wird X über einen längeren Zeitraum während der Schwangerschaft angewendet, besteht das Risiko, dass beim Neugeborenen Entzugssymptome (Abstinenzsymptome) auftreten, die durch einen Arzt behandelt werden sollten.

- 3. Wie ist X <einzunehmen> <anzuwenden>?

Folgende Informationen sind gegebenenfalls hinzuzufügen:

<Wenn Sie eine größere Menge von X <eingenommen> <angewendet> haben, als Sie sollten>

Bei Personen, die eine Überdosis eingenommen haben, **kann eine Lungenentzündung durch Einatmen von Erbrochenem oder Fremdkörpern auftreten; Symptome können Atemnot, Husten und Fieber sein.**

Bei Personen, die eine Überdosis eingenommen haben, können außerdem **Atembeschwerden auftreten, die zu Bewusstlosigkeit oder sogar zum Tod führen.**

Wenn Sie die Anwendung von X abbrechen

Beenden Sie die Behandlung mit X nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt . Wenn Sie die Behandlung mit X eenden möchten, fragen Sie Ihren Arzt, wie Sie die Dosis langsam verringern können, damit Sie Entzugserscheinungen vermeiden können.

Entzugserscheinungen können Körperschmerzen, Zittern, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, grippeähnliche Symptome, schneller Herzschlag und große Pupillen sein. Psychische Symptome sind ein ausgeprägtes Gefühl der Unzufriedenheit, Angst und Reizbarkeit.

- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Gemäß der QRD-Vorlage sind die folgenden Informationen zu Beginn des Abschnitts hinzuzufügen, da sie als wichtig angesehen werden.

Bei Packungsbeilagen, die noch keine Informationen zu diesem Thema enthalten, ist der folgende Wortlaut aufzunehmen:

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

Wichtige Nebenwirkungen oder Symptome, auf die zu achten sind, und was zu tun ist, wenn Sie betroffen sind:

- **Schwere allergische Reaktion, die Atemnot oder Schwindelverursacht.**

Wenn Sie von diesen wichtigen Nebenwirkungen betroffen sind, wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt.

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sind mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen; Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, deren Packungsbeilage bereits einen ähnlichen Wortlaut enthält, sollten ihre berechnete Häufigkeit beibehalten:

- **Erhöhte Schmerzempfindlichkeit**
- **Schwitzen**
- **Mundtrockenheit**
- **Entzugssymptome oder Abhängigkeit (Symptome siehe Abschnitt 3: Wenn Sie die Anwendung von X abbrechen).**

Morphinhaltige Arzneimittel, die zur Injektion/Infusion zugelassen sind

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 6.2

Folgender Warnhinweis ist hinzuzufügen:

Es wurden physikalisch-chemische Unvereinbarkeiten (Fällungsbildung) zwischen Lösungen mit Morphinsulfat und 5-Fluorouracil nachgewiesen.

Packungsbeilage

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Es wurden physikalisch-chemische Unvereinbarkeiten (Fällungsbildung) zwischen Lösungen mit Morphinsulfat und 5-Fluorouracil nachgewiesen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. August 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Oktober 2018