

## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la morphine, morphine/cyclizine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Sur la base de données issues des déclarations après commercialisation et des publications, le PRAC a estimé qu'il était nécessaire de mettre à jour les informations sur le produit (IP) en ajoutant des mises en garde concernant le syndrome thoracique aigu chez les patients présentant une drépanocytose, l'insuffisance surrénale, l'hypogonadisme après une utilisation à long terme, les interactions potentiellement fatales avec les benzodiazépines, les interactions avec la rifampicine (entraînant une réduction des effets analgésiques) et l'hyperalgésie observée notamment à des doses élevées.

Par ailleurs, les données disponibles soutenaient également l'inclusion dans les IP des événements indésirables suivants: réaction anaphylactoïde, anxiété et humeur dysphorique (en tant que symptômes de sevrage), hyperhidrose, sécheresse buccale, dépendance, syndrome de sevrage, allodynie et hyperalgésie.

Sur la base de données non cliniques indiquant une diminution de la fertilité et un risque de dommages chromosomiques, la mise à jour des rubriques correspondantes des informations sur le produit a également été considérée comme justifiée.

Un syndrome de sevrage néonatal ayant été observé chez les nouveau-nés de mères traitées par des opioïdes, des informations pertinentes à cet égard ont été reprises dans les rubriques correspondantes des IP.

En outre, au regard des données disponibles en matière de dépendance, d'abus et de sevrage, les recommandations et mises en garde correspondantes des IP ont été renforcées afin de refléter les symptômes et les facteurs de risques pertinents. Les risques de décès et de pneumonie d'aspiration ont également été ajoutés aux rubriques pertinentes des PI portant sur le surdosage.

Une formation de précipités avec le 5-Fluorouracil a été observée pour des produits pour injection/perfusion autorisés; par conséquent, cette incompatibilité est reflétée dans les rubriques pertinentes des IP de ces produits.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la morphine, morphine/cyclizine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la morphine, morphine/cyclizine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la morphine, morphine/cyclizine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

## **Annexe II**

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des  
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

## ***Applicable à toutes les AMM***

### Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.2:

#### **Interruption du traitement**

**L'interruption soudaine de l'administration d'opioïdes peut précipiter un syndrome de sevrage. Par conséquent, il convient de réduire progressivement la dose avant d'interrompre le traitement.**

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

#### **Syndrome thoracique aigu (STA) chez les patients présentant une drépanocytose**

**En raison d'une possible association entre le STA et l'utilisation de morphine chez les patients présentant une drépanocytose recevant un traitement par morphine lors d'une crise vaso-occlusive, les patients concernés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter les symptômes de STA.**

Il convient d'ajouter le texte suivant à la rubrique 4.4 des résumés des caractéristiques du produit qui ne contiennent pas encore d'informations à ce sujet:

#### **Insuffisance surrénale**

**Les analgésiques opioïdes peuvent entraîner une insuffisance surrénale réversible nécessitant une surveillance et un traitement de substitution par glucocorticoïdes. Les symptômes d'insuffisance surrénale peuvent comprendre les symptômes suivants: nausée, vomissements, perte d'appétit, fatigue, faiblesse, sensations vertigineuses et pression artérielle basse.**

Il convient d'ajouter le texte suivant à la rubrique 4.4 des résumés des caractéristiques du produit qui ne contiennent pas encore d'informations à ce sujet:

#### **Diminution des hormones sexuelles et augmentation de la prolactine**

**L'utilisation à long terme d'analgésiques opioïdes peut être associée à une diminution des niveaux d'hormones sexuelles et à une augmentation de la prolactine. Les symptômes incluent les événements suivants: diminution de la libido, impuissance et aménorrhée.**

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

**Une hyperalgésie ne répondant pas à une nouvelle augmentation de la dose de morphine peut survenir, notamment à des doses élevées. Une réduction de la dose de morphine ou un changement d'opioïde peut s'avérer nécessaire.**

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

**Risque lié à l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés:**

**L'utilisation concomitante de <nom du produit> et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma ou le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces sédatifs devrait être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques. Si la décision de prescrire <nom du produit> de manière concomitante avec des sédatifs est prise, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible, et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.**

**Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe et symptôme de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants des symptômes à surveiller (voir la rubrique 4.5).**

Il convient d'ajouter la mise en garde suivante aux résumés des caractéristiques du produit qui ne contiennent pas encore la formulation suivante à ce sujet:

**La morphine présente un risque d'abus similaire à celui des autres puissants opioïdes agonistes et doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.**

Il convient d'ajouter la mise en garde suivante aux résumés des caractéristiques du produit qui ne contiennent pas encore la formulation suivante à ce sujet:

**Dépendance et syndrome de sevrage**

**L'utilisation d'analgésiques opioïdes peut être associée au développement d'une dépendance ou d'une tolérance physique et/ou psychologique. Plus l'utilisation du médicament est longue, plus le risque augmente. De même, des doses plus élevées augmentent le risque encouru. Il est possible de réduire au maximum les symptômes en ajustant la dose ou la forme pharmaceutique et en procédant à un sevrage progressif de la morphine. Pour les symptômes individuels, voir la rubrique 4.8.**

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

**Les concentrations plasmatiques de morphine peuvent être réduites par la rifampicine. Il convient de surveiller l'effet analgésique de la morphine et d'ajuster les doses de morphine pendant et après le traitement par rifampicine.**

- Rubrique 4.5

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

**Sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés:**

**L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif dépressif du SNC. Il convient de limiter tant la dose que la durée de l'utilisation concomitante (voir la rubrique 4.4).**

- Rubrique 4.6

Fertilité

**Il ressort des études effectuées chez l'animal que la morphine peut réduire la fertilité (voir la rubrique 5.3 «Données de sécurité préclinique»).**

Grossesse

**Les nouveau-nés dont la mère a reçu des analgésiques opioïdes en cours de grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter les signes de syndrome de sevrage néonatal. Le traitement peut inclure l'utilisation d'un opioïde et des soins de support.**

- Rubrique 4.8

Les AMM dont la rubrique 4.8 des informations sur le produit comprend déjà les termes ci-dessous doivent conserver la fréquence calculée pour tous les effets indésirables énumérés ci-dessous.

Il convient d'ajouter le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections du système immunitaire» avec une fréquence «indéterminée»: **réactions anaphylactoïdes**

Il convient d'ajouter le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections du système nerveux» avec une fréquence «indéterminée»: **allodynie, hyperalgésie (voir la rubrique 4.4)**

Il convient d'ajouter le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections du système nerveux» avec une fréquence «indéterminée»: **hyperhidrose**

Il convient d'ajouter le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections gastro-intestinales» avec une fréquence «indéterminée»: **Sécheresse buccale**

Il convient d'ajouter les symptômes suivants en tant que symptômes du syndrome de sevrage, par exemple dans une rubrique 4.8.c) «Description de réactions indésirables sélectionnées» située sous le tableau des réactions indésirables au médicament: **humeur dysphorique, anxiété**

Il convient d'ajouter le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections psychiatriques» avec une fréquence «indéterminée»: **dépendance**

Il convient d'ajouter le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) sous la classe de systèmes d'organes (CSO) «Troubles généraux et anomalies au site d'administration» avec une fréquence «indéterminée»: **syndrome de sevrage**

Il convient d'ajouter le texte suivant à la rubrique 4.8.c) «Description de réactions indésirables sélectionnées» ou dans une rubrique similaire située sous le tableau des réactions indésirables au médicament:

**pharmacodépendance et syndrome de sevrage**

**L'utilisation d'analgésiques opioïdes peut être associée au développement d'une dépendance ou d'une tolérance physique et/ou psychologique. L'interruption soudaine de l'administration d'opioïdes ou l'administration d'antagonistes opioïdes peut précipiter un syndrome de sevrage. Ce syndrome peut également survenir entre deux doses. Pour la prise en charge, voir la rubrique 4.4.**

**Les symptômes physiologiques de sevrage comprennent les symptômes suivants: courbatures, tremblements, syndrome des jambes sans repos, diarrhée, colique abdominale, nausée, symptômes semblables à ceux de la grippe, tachycardie et mydriase. Les symptômes psychologiques comprennent les symptômes suivants: humeur dysphorique, anxiété et irritabilité. Dans le cadre de la pharmacodépendance, un «état de manque» est souvent présent.**

- Rubrique 4.9

Il convient d'ajouter les symptômes de surdosage suivants à la rubrique 4.9:

Symptômes

**Le décès peut survenir des suites d'une insuffisance respiratoire.**

**Pneumonie d'aspiration**

- Rubrique 5.3

Il convient d'ajouter les informations suivantes:

**Chez les rats mâles, une diminution de la fertilité et des dommages chromosomiques dans les gamètes ont été signalés.**

## Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant <de prendre> <d'utiliser> <X>?

### Mises en garde et précautions

Adressez-vous à votre médecin <ou> <pharmacien> <ou infirmier/infirmière> si vous présentez un des symptômes suivants pendant <la prise> <l'utilisation> de <X>:

- **augmentation de la sensibilité à la douleur malgré la prise de doses croissantes (hyperalgésie). Votre médecin décidera si un changement de dose ou un passage à un analgésique puissant («antidouleur») s'impose, (voir la rubrique 2);**
- **faiblesse, fatigue, manque d'appétit, nausée, vomissements ou pression artérielle basse. Ces symptômes peuvent indiquer que les glandes surrénales produisent trop peu d'hormone cortisol et que vous devez prendre un supplément hormonal;**
- **perte de libido, impuissance, aménorrhée (absence de règles). Ces symptômes peuvent indiquer une diminution de la production d'hormones sexuelles;**
- **si vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie. Signalez également si vous pensez que vous êtes en train de devenir dépendant(e) à <X> pendant son utilisation. Il est possible que vous pensiez souvent au moment de votre prochaine dose, même si celle-ci n'est pas nécessaire;**
- **symptômes de sevrage ou dépendance. Les symptômes de sevrage les plus fréquents sont énumérés à la rubrique 3. Le cas échéant, votre médecin peut modifier le type de médicament ou les intervalles entre les doses.**

### Autres médicaments et <X>

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Cela est d'autant plus important si vous prenez un des médicaments repris ci-dessous ou des médicaments aux fins suivantes:

- **de la rifampicine pour traiter, par exemple, la tuberculose;**
- **l'utilisation concomitante de <X> et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés augmente le risque de somnolence, de difficultés respiratoires (dépression respiratoire) et de coma, et peut engager le pronostic vital. C'est pourquoi une utilisation concomitante ne doit être envisagée que s'il n'existe pas d'autres options thérapeutiques. Toutefois, si votre médecin vous prescrit <X> en association avec des médicaments sédatifs, il doit veiller à limiter la dose et la durée du traitement concomitant. Informez votre médecin de tous les médicaments sédatifs que vous prenez et suivez strictement ses recommandations posologiques. Il pourrait s'avérer utile d'informer vos amis ou votre famille afin que ceux-ci connaissent les signes et symptômes énumérés ci-dessus. Prenez contact avec votre médecin si vous présentez de tels symptômes.**

Grossesse <et> <,> allaitement <et fertilité>



**Si <X> est utilisé à long terme pendant une grossesse, il existe un risque que le nouveau-né présente des symptômes de sevrage qui devront être traités par un médecin.**

- 3. Comment <prendre> <utiliser> <X>

Selon le cas, il convient d'ajouter les informations suivantes:

<Si vous <prenez> <utilisez> plus de <X> que vous ne devriez>

Les personnes ayant pris une dose trop importante peuvent **développer une pneumonie causée par l'inhalation de vomissements ou de matières étrangères; les symptômes peuvent comprendre un essoufflement, une toux et de la fièvre.**

Les personnes ayant pris une dose trop importante peuvent également présenter des difficultés respiratoires entraînant une perte de connaissance ou même le décès.

Si vous arrêtez d'utiliser <X>

**Ne pas interrompre le traitement par <X> sans l'accord de votre médecin. Si vous souhaitez interrompre le traitement par <X>, demandez à votre médecin comment réduire progressivement la dose afin d'éviter l'apparition de symptômes de sevrage. Les symptômes de sevrage peuvent comprendre les effets suivants: courbatures, tremblements, diarrhée, douleurs abdominales, nausée, symptômes semblables à ceux de la grippe, accélération des battements du coeur et pupilles dilatées. Les symptômes psychologiques comprennent un sentiment intense d'insatisfaction, de l'anxiété et de l'irritabilité.**

- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Conformément aux modèles sur l'évaluation de la qualité des documents (modèles QRD), il convient d'ajouter les informations suivantes au début de la rubrique, car celles-ci sont considérées comme importantes.

Il convient d'ajouter le texte suivant aux notices qui ne contiennent pas encore d'informations à ce sujet:

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Symptômes et effets indésirables importants à surveiller et conduite à tenir le cas échéant:

- **effets indésirables graves entraînant des difficultés respiratoires ou des sensations vertigineuses.**

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables importants, prenez immédiatement contact avec un médecin.

Il convient d'ajouter le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) avec une fréquence «indéterminée»; les AMM dont la notice contient déjà une formulation similaire doivent conserver la fréquence calculée:

- **sensibilité accrue à la douleur;**
- **sudation;**

- sécheresse buccale;
- symptômes de sevrage ou dépendance (pour les symptômes, voir la rubrique 3 «Si vous arrêtez de prendre <X>»).

### ***Produits pour injection/perfusion autorisés qui contiennent de la morphine***

#### **Résumé des caractéristiques du produit**

- Rubrique 6.2

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

**Une incompatibilité physicochimique (formation de précipités) a été démontrée entre les solutions de sulfate de morphine et de 5-fluorouracil.**

#### **Notice**

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

**Une incompatibilité physicochimique (formation de précipités) a été démontrée entre les solutions de sulfate de morphine et de 5-fluorouracil.**

### **Annexe III**

**Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de juin 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	11 août 2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	10 octobre 2018