

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum  
markaðsleyfisins**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir morfín, morfín/cýklizín eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Á grundvelli tilkynninga eftir markaðssetningu og útgefins efni telur PRAC að það sé viðeigandi að uppfæra lyfjaupplýsingarnar með því að bæta við varúð um bráð brjóstholshéilkenni (acute chest syndrome) hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm, nýrnahettuskerðingu, kynkirtlavanseytingu eftir langvarandi notkun, hugsanlegar banvænar milliverkanir við bensódíasepín, milliverkanir við rifampisín (sem leiða til minnkaðra verkjastillandi áhrifa) og ofursársaukanæmi sem kemur einkum fram með stórum skömmtum.

Enn fremur studdu fyrirliggjandi gögn að bráðaofnæmislík viðbrögð, kvíða, vanlíðan (eins og einkenni þegar notkun lyfsins er hætt), ofsvitnun, munnpurrki, fíkn, fráhrarfsheilkenni og sársauka við snertingu og ofursársaukanæmi yrðu bætt við sem aukaverkanir í lyfjaupplýsingarnar.

Á grundvelli forklínískra gagna um minnkaða frjósemi og hættu á litningaskemmdum er einnig talið réttlæt看legt að uppfæra viðeigandi kafla lyfjaupplýsinganna.

Þar sem nýburafráhrarfsheilkenni hefur komið í ljós hjá nýfæddum börnum mæðra, sem hafa verið meðhöndlaðar með ópríóíðum hefur viðeigandi upplýsingum verið bætt við viðeigandi kafla lyfjaupplýsinganna.

Í ljósi fyrirliggjandi ganga um fíkn, misnotkun og fráhvörf hafa viðeigandi tilmæli og varúð í lyfjaupplýsingunum verið eflidar til að endurspegla viðeigandi áhættuþætti og einkenni. Hætta á dauða og ásvelgingarlungnabólgu hefur auk þess verið bætt við í viðeigandi kafla lyfjaupplýsinganna sem fjalla um ofskömmtun.

Útfelling með 5-flúóórasíl hefur komið í ljós hjá lyfjum sem ætluð eru til inndælingar/innrennslis því hefur þessum ósamrýmanleika verið bætt við í viðeigandi köflum lyfjaupplýsinga fyrir þau lyf sem við á.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir morfín, morfín/cýklizín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda morfín, morfín/cýklizín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda morfín, morfín/cýklizín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

## **Allir markaðsleyfishafar**

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.2:

### **Meðferð hætt**

**Fráhvarfsheilenni getur komið fram ef ópíóíðagjöf er skyndilega hætt. Því á að minnka skammtinn smám saman áður en gjöf er hætt.**

- Kafli 4.4

Bæta skal við eftirfarandi varúð:

**Bráð brjóstholstheilenni (acute chest syndrom) hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm**

**Vegna hugsanlegra tengsla á milli bráðs brjóstholstheilennis og morfínotkunar hjá sjúklingum með sigðfrumusjúkdóm sem fá meðferð með morfíni við æðastíflukreppu (vaso-occlusive crisis) er nauðsynlegt að fylgjast náið með einkennum bráðs brjóstholstheilennis.**

Bæta skal eftirfarandi texta við kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs ef þessar upplýsingar eru ekki þegar til staðar:

### **Nýrnahettuskerðing**

**Ópíóíðaverkjalyf geta valdið afturkræfri nýrnahettuskerðingu sem krefst eftirlits og meðferðar með sykursterum. Einkenni nýrnahettuskerðingar geta m.a. verið ógleði, uppköst, lystarleysi, þreyta, máttleysi, sundl eða lágur blóðþrýstingur.**

Bæta skal eftirfarandi texta við kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs ef þessar upplýsingar eru ekki þegar til staðar:

### **Minnkuð kynhormón og aukið prólaktín**

**Langvarandi notkun ópíóíðaverkjalyfja getur tengst lækkuðum kynhormónagildum og auknu magni prólaktíns. Einkenni eru meðal annars minnkuð kynhvöt, getuleysi og tíðateppu.**

Bæta skal við eftirfarandi varúð:

**Ofursársaukanæmi sem ekki svara enn frekari skammtaaukningu á morfíni geta komið fram, sérstaklega við stóra skammta. Það getur verið þörf að minnka morfínskammt eða breytingu á ópíóíðum.**

Bæta skal við eftirfarandi varúð:

**Hætta á samhliðanotkun róandi lyfja eins og bensódíasepíns eða skyldra lyfja:**

**Samhliðanotkun <lyfjaheiti> og róandi lyfja eins og bensódíasepíns eða skyldra lyfja getur valdið slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða. Vegna þessara áhættu skal samhliðaávísun þessara róandi lyfja vera einungis fyrir sjúklinga þar sem önnur meðferðauurræði eru ekki möguleg. Ef ákvörðun er tekin um að ávísa <lyfjaheiti> samhliða róandi lyfjum, skal nota lægsta virkan skammt í eins stuttan tíma og mögulegt er.**

**Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna um öndunarbælingu og slævingu.**

**Í þessu sambandi er eindregið mælt með að upplýsa sjúklinga og umönnunaraðila um þessi einkenni (sjá kafla 4.5).**

Bæta skal eftirfarandi varúð við samantekt á eiginleikum lyfs ef þessar upplýsingar eru ekki þegar til staðar:

**Morfín getur leitt til misnotkunar svipað og önnur sterk ópíóðvirk efni og á að nota það með sérstakri varúð hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis eða lyfja.**

Bæta skal eftirfarandi varúð við samantekt á eiginleikum lyfs ef þessar upplýsingar eru ekki þegar til staðar:

**Heilkenni ávanabindingar- og fráhrarfseinkenna**

**Notkun ópíóíðaverkjalyfja getur tengst líkamlegri og/eða andlegri ávanabindingu eða þoli. Áhættan eykst með tímalengd notkunar lyfsins og skammtastærðum. Hægt er að draga úr einkennum með aðlögun á skömmtum eða nota annað lyfjaform og með því að hætta gjöf smám saman. Einstök einkenni má sjá í kafla 4.8.**

Bæta skal við eftirfarandi varúð:

**Rifampisín getur dregið úr plasmabéttni morfíns. Fylgjast á með verkjastillandi áhrifum morfíns og aðlaga morfínskammta við og eftir meðferð með rifampisíni.**

- Kafli 4.5

Bæta skal við eftirfarandi varúð:

**Róandi lyf eins og bensódíasepín eða skyld lyf:**

**Samhliðanotkun ópíóíða og róandi lyfja eins og bensódíasepíns eða skyldra lyfja eykur hættu á slævingu, öndunarbælingu, dái og dauða vegna viðbótar bælandi áhrifa á miðtaugakerfið. Takmarka skal skammta og tímalengd við samhliðanotkun (sjá kafla 4.4).**

- Kafli 4.6

Frjósemi

**Rannsóknir á dýrum hafa sýnt að morfín kann að draga úr frjósemi (sjá 5.3. forklínískar öryggisupplýsingar).**

Meðganga

**Fylgjast skal með nýburum mæðra sem fengu ópíóíðverkjalyf á meðgöngu m.t.t.einkenna um nýburafráhvarfsheilkenni. Meðferð kann að innihalda ópíóíða og stuðningsmeðferð.**

- Kafli 4.8

Markaðsleyfishafar, sem þegar eru með eftirfarandi aukaverkanir í kafla 4.8 í lyfjaupplýsingunum, skulu viðhalda reiknaðri tíðni þeirra fyrir allar aukaverkanirnar sem taldar eru upp að neðan.

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum undir ónæmiskerfi í flokkun eftir líffærum með tíðni er ekki þekkt: **bráðaofnæmisviðbrögð**

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum undir taugakerfi í flokkun eftir líffærum með tíðni er ekki þekkt: **sársauki við snertingu, ofursársaukanæmi (sjá kafla 4.4)**

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum undir taugakerfi í flokkun eftir líffærum með tíðni er ekki þekkt: **ofsvitnun**

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum undir meltingarfæri í flokkun eftir líffærum með tíðni er ekki þekkt: **munnpurrkur**

Bæta skal eftirfarandi einkennum við sem einkennum lyfjafráhvarfseinkenna, t.d. í kafla 4.8c) Lýsing á völdum aukaverkunum fyrir neðan töfluna yfir aukaverkanir: **vanlíðan, kvíði**

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum undir geðræn vandamál í flokkun eftir líffærum með tíðni er ekki þekkt: **fíkn**

Bæta ætti við eftirfarandi aukaverkunum undir almennar aukaverkandir og aukaverkanir á íkomustað í flokkun eftir líffærum með tíðni er ekki þekkt: **fráhvarfsheilkenni**

Bæta ætti eftirfarandi texta við kafla 4.8c), lýsing á völdum aukaverkefnum eða við svipaða kafla undir töflunni yfir aukaverkanir.

**heilkenni ávanabindingar- og fráhvarfs**

Notkun óþíóíðaverkjalyfja getur tengst líkamlegri og/eða andlegri ávanabindingu eða þoli. Fráhvarfsheilkenni getur komið fram ef óþíóðagjöf er skyndilega hætt eða ef óþíóíðaviðtakablokkar eru gefnir, eða á milli skammta. Stjórnun, sjá 4.4.

Lífeðlisfræðileg fráhvarfseinkenni eru meðal annars: Líkamsverkir, skjálftar, eirðarleysi í fótleggjum, niðurgangur, kviðkrampar, ógleði, flensulík einkenni, hraðsláttur og ljósopsstækkun. Sálfræðileg einkenni eru meðal annars vanlíðan, kvíði og pírringur. Fýsn í lyf er algeng hjá þeim sem eru háðir lyfjum.

- Kafli 4.9

Bæta skal eftirfarandi einkennum ofskömmtunar við kafla 4 .9:

Einkenni

Dauði getur átt sér stað við öndunarbílun.

Ásvelgingarlungnabólga.

- Kafli 5.3

Bæta skal við eftirfarandi upplýsingum:

Tilkynnt hefur verið um minnkaða frjósemi og litningaskemmdir í kynfrumum hjá karlkyns rottum.

### Fylgiseðill

- 2. Áður en byrjað er að <taka> <nota> X

Varnaðarorð og varúðarreglur

Látið lækni <eða> <lyfjafræðing> <eða> hjúkrunarfræðing> vita ef eftirfarandi einkenna verður vart við <töku> <notkun> á X:

- Aukið næmi fyrir verkjum þrátt fyrir að þú sért að taka stærri skammta (ofursársaukanæmi). Læknirinn mun ákveða hvort þú þurfir breytingu á skammti eða breytingu yfir í annað sterkt verkjalyf (sjá kafla 2).
- Þróttleysi, þreyta, lystarleysi, ógleði, uppköst eða lágur blóðþrýstingur. Það getur verið einkenni um að nýrnahetturnar framleiði of lítið af hormóninu kortisóli og þú þurfir að taka viðbótarhormóna.
- Missir kynhvatar, getuleysi, hlé á blæðingum. Þetta getur verið vegna minni framleiðslu á kynhormónum.
- Ef þú hefur áður verið háð/ur lyfjum eða áfengi. Láttu einnig vita ef þér finnst þú verða háð/ur X meðan á notkun stendur. Það getur verið að þú sért farin að hugsa mikið um hvenær þú megir taka næsta skammt, jafnvel þó þú þurfir ekki á honum að halda við verkjum.

- **Fráhvarfseinkenni eða ávanabinding. Algengustu fráhvarfseinkennin eru talin upp í kafla 3. Ef þú finnur fyrir þeim getur verið að læknirinn þinn breyti um lyf eða tíma á milli skammta.**

Notkun annarra lyfja samhliða X

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynni að vera notuð.

Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú tekur einhver af lyfjunum, sem talin eru upp að neðan, eða lyf við:

- **Rifampisín til meðferðar á t.d. berklum**
- **Samhliðanotkun á X og róandi lyfjum eins og bensódíasepíni eða skyldum lyfjum eykur hættu á sljóleika, öndunarerfiðleikum (öndunarbælingu), dái og getur verið lífshættuleg. Vegna þessa á aðeins að íhuga samhliðanotkun þegar aðrir meðferðarkostir eru ekki mögulegir. En ef læknirinn ávísar X með róandi lyfjum skal læknirinn takmarka skammta og tímalengd samhliða- meðferðar. Láttu lækninn vita um öll róandi lyf, sem þú tekur, og fylgdu skammtatilmælum læknisins nákvæmlega. Það gæti verið gagnlegt að biðja vini og ættingja að fylgjast með teiknum og einkennunum sem lýst er hér fyrir ofan. Hafðu samband við lækninn ef þú verður var við slík einkenni.**

Pungun <og> <,> brjóstagjöf <og frjósemi>

**Ef X er notað í langan tíma á meðgöngu er hættu á að nýburinn muni fá fráhvarfseinkenni sem þarfnast læknismeðferðar.**

- 3. Hvernig á að <taka> <nota> X

Bæta skal við eftirfarandi upplýsingum eins og við á:

<Ef <tekinn> <notaður>er stærri skammtur en mælt er fyrir um>

Einstaklingar, sem hafa tekið of stóran skammt, kunna að **fá lungnabólgu af völdum innöndunar á ælu eða utanaðkomandi efna, einkenni geta verið mæði, hósti og hiti.**

Einstaklingar, sem hafa tekið of stóran skammt, kunna einnig að þjást af **öndunarerfiðleikum sem leiða til meðvitundarleysis eða jafnvel dauða.**

Ef hætt er að nota X

**Ekki skal hætta meðferð með X nema læknirinn hafi samþykkt það. Ef þú vilt hætta meðferð með X skaltu spyrja lækninn hvernig þú eigir að minnka skammta hægt og rólega til að forðast fráhvarfsheilkenni. Fráhvarfsheilkenni geta meðal annars verið líkamsverkir, skjálfti, niðurgangur, magaverkir, ógleði, flensulík einkenni, hraður hjartsláttur og stækkun ljósopa. Andleg einkenni eru meðal annars mikil óánægja, kvíði og pirringur**

- 4. Hugsanlegar aukaverkanir



Í samræmi við QRD-sniðmátið skal bæta við eftirfarandi upplýsingum í upphafi kafla þar sem það er talið mikilvægt.

Bæta ætti eftirfarandi texta við fylgiseðla lyfja ef upplýsingar um efnið eru ekki þegar til staðar:

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mikilvægar aukaverkanir eða einkenni til að hafa í huga og hvað gera á ef þeirra verður vart:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli.**

Ef þú verður var við þessar alvarlegu aukaverkanir skaltu hafa tafarlaust samband við lækni.

Bæta skal eftirfarandi aukaverkun(um) við með tíðni er ekki þekkt, markaðsleyfishafar með svipað orðalag í fylgiseðli lyfs ættu að viðhalda útreiknaðri tíðni:

- **Aukið næmi fyrir verkjum**
- **Svitamyndun**
- **Munnþurrkur**
- **Fráhvarfseinkenni eða ávanabinding (sjá einkenni í kafla 3: Ef hætt er að nota X).**

### ***Morfínlyf ætluð til inndælingar/innrennslis***

#### **Samantekt á eiginleikum lyfs**

- Kafli 6.2

Bæta skal við eftirfarandi varúð:

**Sýnt hefur verið fram á eðlisefnafræðilegan ósamrýmanleika (myndun útfellinga) á milli lausnar morfínsúlfats og 5-flúóróúrasíls.**

#### **Fylgiseðill**

Eftirfarandi upplýsingar eru aðeins ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

**Sýnt hefur verið fram á eðlisefnafræðilegan ósamrýmanleika (myndun útfellinga) á milli lausnar morfínsúlfats og 5-flúóróúrasíls.**

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Fundur CMDh í júní 2018
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	11. ágúst 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	10. október 2018