

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor morfine, morfine/cyclizine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van meldingen na het in de handel brengen en gegevens uit de literatuur achtte het PRAC het relevant de productinformatie bij te werken door waarschuwingen toe te voegen over acuut borstsyndroom bij patiënten met sikkelcelziekte, bijnierinsufficiëntie, hypogonadisme na langdurig gebruik, potentieel fatale interacties met benzodiazepinen, interacties met rifampicine (met als gevolg verminderde analgetische effecten) en hyperalgesie, vooral waargenomen bij hoge doses.

Daarnaast ondersteunden de beschikbare gegevens ook de opname van anafylactoïde reactie, angst en dysfore stemming (als geneesmiddelontwenningverschijnselen), hyperhidrose, droge mond, afhankelijkheid, abstinentiesyndroom, alsook allodynie en hyperalgesie als bijwerkingen in de productinformatie.

Op basis van niet-klinische gegevens die wijzen op verminderde vruchtbaarheid en het risico op chromosomale schade, wordt aanpassing van de relevante rubrieken van de productinformatie ook gerechtvaardigd geacht.

Aangezien neonataal abstinentiesyndroom werd waargenomen bij pasgeborenen van moeders die met opioïden werden behandeld, is relevante informatie opgenomen in de relevante rubrieken van de productinformatie.

Daarnaast zijn in het licht van de gegevens over afhankelijkheid, misbruik en ontwenning de respectieve aanbevelingen en waarschuwingen in de productinformatie versterkt om de relevante risicofactoren en symptomen weer te geven. Het risico op overlijden en aspiratiepneumonie zijn ook toegevoegd aan de relevante rubrieken van de productinformatie met betrekking tot overdosering.

Aangezien bij middelen goedgekeurd voor injectie/infusie precipitaatvorming met 5-fluorouracil werd waargenomen, wordt deze onverenigbaarheid in de relevante rubrieken van de productinformatie voor deze middelen weergegeven.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor morfine, morfine/cyclizine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) morfine, morfine/cyclizine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die morfine, morfine/cyclizine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde  
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

## ***Alle vergunninghouders***

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2:

### **Stopzetten van de behandeling**

**Abstinentiesyndroom kan versneld optreden als de toediening van opioïden plotseling wordt stopgezet. Daarom moet de dosis voorafgaand aan stopzetting geleidelijk worden verlaagd.**

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

### **Acuut borstsyndroom (ACS) bij patiënten met sikkelcelanemie (SCD)**

**Vanwege een mogelijk verband tussen ACS en morfinegebruik bij SCD-patiënten die tijdens een vaso-occlusieve crisis met morfine worden behandeld, is nauwlettende controle op symptomen van ACS gerechtvaardigd.**

In SPC's die nog geen informatie over het onderwerp bevatten, dient de hierna volgende tekst te worden opgenomen in rubriek 4.4:

### **Bijnierinsufficiëntie**

**Opioïde analgetica kunnen reversibele bijnierinsufficiëntie veroorzaken waarvoor controle en vervangingstherapie met glucocorticoiden nodig is. Symptomen van bijnierinsufficiëntie zijn bijvoorbeeld misselijkheid, braken, verlies van eetlust, vermoeidheid, zwakte, duizeligheid en lage bloeddruk.**

In SPC's die nog geen informatie over het onderwerp bevatten, dient de hierna volgende tekst te worden opgenomen in rubriek 4.4:

### **Verminderde productie van geslachtshormonen en verhoogde productie van prolactine**

**Langdurig gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met een verminderde productie van geslachtshormonen en een verhoogde productie van prolactine. Symptomen zijn onder andere verminderd libido, erectiestoornis en amenorroe.**

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

**Hyperalgesie die niet reageert op een verdere dosisverhoging van morfine kan vooral optreden bij hoge doses. Een dosisverlaging van morfine of opioïdwisseling kan nodig zijn.**

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

**Risico van gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:**

**Gelijktijdig gebruik van <productnaam> en sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten <productnaam> gelijktijdig met sedatieve geneesmiddelen voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn.**

**De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen patiënten en hun zorgverleners erop te wijzen dat ze op deze symptomen dienen te letten (zie rubriek 4.5).**

In SPC's die de onderstaande formulering over het onderwerp nog niet bevatten, dient de volgende waarschuwing te worden opgenomen:

**Morfine heeft een potentie voor misbruik die vergelijkbaar is met die van andere sterke opiaatagonisten en dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.**

In SPC's die de onderstaande formulering over het onderwerp nog niet bevatten, dient de volgende waarschuwing te worden opgenomen:

**Afhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)**

**Gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met de ontwikkeling van fysieke en/of psychische afhankelijkheid of tolerantie. Het risico neemt toe met de tijd dat het geneesmiddel wordt gebruikt en met hogere doses. Symptomen kunnen tot een minimum worden beperkt door aanpassingen van de dosis of de doseringsvorm en een geleidelijke verlaging van de dosis morfine. Zie punt 4.8 voor afzonderlijke symptomen.**

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

**Plasmaconcentraties van morfine kunnen worden verlaagd door rifampicine. Het analgetisch effect van morfine dient te worden gecontroleerd en de doses morfine dienen tijdens en na de behandeling met rifampicine te worden aangepast.**

- Rubriek 4.5

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

**Sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen:**

**Gelijktijdig gebruik van opioïden en sedatieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en**

**overlijden als gevolg van een additief dempend effect op het centrale zenuwstelsel. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik dienen beperkt te zijn (zie rubriek 4.4).**

- Rubriek 4.6

Vruchtbaarheid

**Uit dieronderzoek is gebleken dat morfine de vruchtbaarheid kan verminderen (zie rubriek 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).**

Zwangerschap

**Pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap opioïde analgetica gebruikte, dienen te worden gecontroleerd op verschijnselen van neonataal abstinentiesyndroom. De behandeling kan bestaan uit een opioïde middel en ondersteunende zorg.**

- Rubriek 4.8

Vergunninghouders die de onderstaande voorwaarden reeds in rubriek 4.8 van hun productinformatie hebben opgenomen, dienen de berekende frequentie voor alle onderstaande bijwerkingen te handhaven.

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC "Immuunsysteemaandoeningen" met de frequentie "niet bekend": **anafylactoïde reacties**

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC "Zenuwstelselaandoeningen" met de frequentie "niet bekend": **allodynie, hyperalgesie (zie rubriek 4.4)**

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC "Zenuwstelselaandoeningen" met de frequentie "niet bekend": **hyperhidrose**

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC "Maag-darmstelselaandoeningen" met de frequentie "niet bekend": **droge mond**

De volgende symptomen dienen als geneesmiddelonthoudingsverschijnselen te worden toegevoegd, bijvoorbeeld in rubriek 4.8c Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen onder de tabel met bijwerkingen: **dysfore stemming, angst**

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC "Psychische stoornissen" met de frequentie "niet bekend": **afhankelijkheid**

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de SOC "Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen" met de frequentie "Niet bekend": **abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)**

De volgende tekst dient te worden opgenomen in rubriek 4.8c Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen of in een vergelijkbare rubriek, onder de tabel met bijwerkingen.

**geneesmiddelafhankelijkheid en abstinentiesyndroom (onthoudingssyndroom)**

**Gebruik van opioïde analgetica kan in verband worden gebracht met de ontwikkeling van fysieke en/of psychische afhankelijkheid of tolerantie. Abstinentiesyndroom kan versneld optreden als de toediening van opioïden plotseling wordt stopgezet of als opioïdantagonisten worden toegediend, of kan soms optreden tussen doses. Voor behandeling, zie rubriek 4.4.**

**Fysiologische ontwenningssverschijnselen zijn onder andere: pijn, tremoren, rusteloze benensyndroom, diarree, abdominale koliek, misselijkheid, griepachtige symptomen, tachycardie en mydriase. Psychische symptomen zijn onder andere dysfore stemming, angst en prikkelbaarheid. Bij geneesmiddelafhankelijkheid treedt vaak "craving" op.**

- Rubriek 4.9

De volgende symptomen van overdosering dienen te worden toegevoegd in rubriek 4.9:

Symptomen

**De dood kan optreden als gevolg van ademhalingsfalen.**

**Aspiratiepneumonie.**

- Rubriek 5.3

De volgende informatie dient te worden toegevoegd:

**Bij mannetjesratten werden verminderde vruchtbaarheid en chromosomale schade in de gameten gemeld.**

**Bijsluiter**

- 2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw <arts><,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige> als u last krijgt van een van de volgende verschijnselen terwijl u dit middel <inneemt> <gebruikt>:

- **Verhoogde gevoeligheid voor pijn ondanks het feit dat u toenemende doses gebruikt (hyperalgesie). Uw arts zal bepalen of u een aangepaste dosis of een sterker analgeticum ("pijnstiller") nodig heeft (zie rubriek 2).**

- Zwakke, vermoeidheid, gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken of lage bloeddruk. Dit kan een verschijnsel zijn van de bijniere die te weinig van het hormoon cortisol aanmaken> Mogelijk moet u een hormoonsupplement innemen.
- Verminderd libido, erectiestoornis, uitblijven van de menstruatie. Dit kan het gevolg zijn van een verminderde productie van geslachtshormonen.
- Als u ooit afhankelijk bent geweest van drugs of alcohol. Laat het ook weten als u het gevoel heeft dat u afhankelijk wordt van X terwijl u het gebruikt. Mogelijk denkt u de laatste tijd vaak aan het moment dat u de volgende dosis kan innemen, ook al heeft u deze niet nodig voor de pijn.
- Ontwenningverschijnselen of afhankelijkheid. De meest voorkomende ontwenningverschijnselen worden genoemd in rubriek 3. Als deze optreden, kan uw arts het soort geneesmiddel of de tijd tussen de doses aanpassen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast morfine, morfine/cyclizine nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit is vooral belangrijk als u een van de hieronder genoemde middelen inneemt of middelen inneemt voor:

- Rifampicine om bijvoorbeeld tuberculose te behandelen
- Gelijktijdig gebruik van X en kalmerende middelen (seditiva) zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, verhoogt het risico op sufheid, ademhalingsproblemen (ademhalingsdepressie) en coma en kan levensbedreigend zijn. Daarom dient gelijktijdig gebruik alleen te worden overwogen wanneer andere behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als uw arts X echter samen met sedatieve geneesmiddelen voorschrijft, dienen de dosis en de duur van de gelijktijdige behandeling door uw arts te worden beperkt. Vertel uw arts over alle sedatieve geneesmiddelen die u gebruikt en volg de dosisaanbeveling van uw arts nauwlettend op. Het kan zinvol zijn vrienden of familieleden erop te wijzen dat ze op de bovengenoemde verschijnselen en symptomen dienen te letten. Neem contact op met uw arts indien u dergelijke symptomen heeft.

Zwangerschap <en> <, > borstvoeding <en vruchtbaarheid>

Als X langdurig wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, bestaat het risico dat de pasgeborene geneesmiddelontwenningverschijnselen heeft die door een arts moeten worden behandeld.

- 3. Hoe <gebruikt u dit middel><neemt u dit middel in>?

De volgende informatie dient, waar van toepassing, te worden toegevoegd:

<Heeft u te veel van dit middel <gebruikt> <ingenomen>?>



Personen die een overdosis hebben ingenomen kunnen **longontsteking krijgen door het inademen van braaksel of vreemde stoffen; verschijnselen kunnen bestaan uit ademnood, hoest en koorts.**

Personen die een overdosis hebben ingenomen kunnen ook last hebben van **ademhalingsproblemen die leiden tot bewusteloosheid of zelfs de dood.**

Als u stopt met het gebruik van dit middel

**Stop niet met de behandeling met X zonder overleg met uw arts. Wilt u met de behandeling met X stoppen? Vraag uw arts dan hoe u de dosis langzaam kunt verlagen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Ontweningsverschijnselen kunnen bestaan uit pijn, beven, diarree, maagpijn, misselijkheid, griepachtige verschijnselen, snelle hartslag en vergrote pupillen. Psychische verschijnselen zijn onder andere een intens gevoel van ontevredenheid, angst en prikkelbaarheid.**

- 4. Mogelijke bijwerkingen

Overeenkomstig de QRD-sjabloon dient de volgende informatie aan het begin van de rubriek te worden toegevoegd, aangezien de informatie belangrijk geacht wordt.

In bijsluiters die nog geen informatie over het onderwerp bevatten, dient de hierna volgende tekst te worden opgenomen:

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Belangrijke bijwerkingen of verschijnselen waarop u moet letten en wat u moet doen als u er last van krijgt:

- **Ernstige allergische reactie die ademhalingsproblemen of duizeligheid veroorzaakt.**

Neem onmiddellijk contact op met een arts als u last heeft van deze belangrijke bijwerkingen.

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd met de frequentie "niet bekend"; vergunninghouders die reeds een vergelijkbare formulering in hun bijsluiter hebben opgenomen, dienen de berekende frequentie ervan te handhaven:

- **Een verhoogde gevoeligheid voor pijn**
- **Zweten**
- **Droge mond**
- **Ontweningsverschijnselen of afhankelijkheid (zie voor de verschijnselen rubriek 3: Als u stopt met het innemen van dit middel.**

## ***Middelen die morfine bevatten die zijn goedgekeurd voor injectie/infusie***

### **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 6.2

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

**Er is fysisch-chemische onverenigbaarheid (precipitaatvorming) tussen oplossingen van morfinesulfaat en 5-fluorouracil aangetoond.**

### **Bijsluiter**

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

**Er is fysisch-chemische onverenigbaarheid (precipitaatvorming) tussen oplossingen van morfinesulfaat en 5-fluorouracil aangetoond.**

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juni 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 augustus 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 oktober 2018