

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:

- Au vu des données disponibles sur **la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)** issues de la littérature et des signalements spontanés, incluant dans certains cas une relation temporelle étroite et un déchallenge positif, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la morphine, morphine/cyclizine et la PEAG constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des médicaments contenant de la morphine, morphine/cyclizine doivent être modifiées en conséquence.
- Au vu des données disponibles sur **le risque accru de dépression respiratoire associé à une thérapie concomitante par la gabapentine ou la prégabaline** issues de la littérature et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la morphine, morphine/cyclizine et un risque accru de dépression respiratoire associé à une thérapie concomitante par la gabapentine ou la prégabaline constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des médicaments contenant de la morphine, morphine/cyclizine doivent être modifiées en conséquence.
- Au vu des données disponibles sur **l'apnée centrale du sommeil** issues de la littérature et des signalements spontanés, incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un déchallenge positif, et un rechallenge, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la morphine, morphine/cyclizine et l'apnée centrale du sommeil constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des médicaments contenant de la morphine, morphine/cyclizine doivent être modifiées en conséquence.
- Au vu des données disponibles sur **la pancréatite/le spasme du sphincter d'Oddi** issues de la littérature et des signalements spontanés, incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un déchallenge positif, et un rechallenge, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la morphine, morphine/cyclizine et la PEAG constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des médicaments contenant de la morphine, morphine/cyclizine doivent être modifiées en conséquence.
- Au vu des rapports de la littérature et des mesures antérieures prises pour d'autres produits opioïdes, le PRAC considère que des informations complémentaires concernant **les troubles liés à l'utilisation d'opioïdes (TUO)** doivent être communiquées aux prescripteurs et aux patients. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit des médicaments contenant de la morphine, morphine/cyclizine doivent être modifiées en conséquence.

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~~)

Résumé des caractéristiques du produit

Pour les produits présentant une indication de douleur:

- Rubrique 4.2

Mode d'administration

...

Objectifs et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par [nom du produit], une stratégie thérapeutique comprenant la durée du traitement et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt du traitement et d'ajuster les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin de traitement par [nom du produit], il est conseillé de réduire la dose progressivement pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement

[Nom du produit] ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

Pour les produits présentant une indication de substitution:

- Rubrique 4.2

Mode d'administration

...

Objectifs et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par [nom du produit], une stratégie thérapeutique comprenant la durée du traitement et les objectifs du traitement doit être convenue avec le patient. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt du traitement et d'ajuster les doses si nécessaire. Lorsqu'un patient n'a plus besoin de traitement par [nom du produit], il est conseillé de réduire la dose progressivement pour éviter les symptômes de sevrage (voir la rubrique 4.4).

Durée du traitement

[Nom du produit] ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

Pour tous les produits:

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de façon dose-dépendante. Chez les patients souffrant d'ACS, il convient d'envisager une diminution de la dose totale d'opioïdes.

[...]

Réactions indésirables cutanées graves (SCAR)

Une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant mettre la vie du patient en danger ou lui être fatale, a été rapportée dans le cadre de traitements à base de morphine. La plupart de ces réactions sont survenues au cours des 10 premiers jours de traitement. Les patients doivent être informés au sujet des signes et symptômes de la PEAG et consulter un médecin s'ils présentent de tels symptômes.

Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions cutanées apparaissent, la morphine doit être arrêtée et un traitement de substitution doit être envisagé.

[...]

Affections hépatobiliaires

La morphine peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, ce qui augmente la pression intrabiliaire et le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite.

[...]

Trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et dépendance)

La tolérance et la dépendance physique et/ou psychologique peuvent se développer à la suite de l'administration répétée d'opioïdes tels que [nom du produit].

L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnelle de [nom du produit] peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des

antécédents personnels de troubles de la santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par [nom du produit] et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes de TUO. En cas d'apparition de ces signes, il convient de conseiller aux patients de contacter leur médecin.

Les patients devront faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes de consommation excessive de médicaments (par exemple, une demandes de renouvellements prématurée), comprenant notamment l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation avec un spécialiste en toxicomanie.

- Rubrique 4.5

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

La morphine doit être utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent simultanément d'autres neurodépresseurs, y compris des sédatifs ou des hypnotiques, des anesthésiques généraux, des phénothiazines, d'autres tranquillisants, des relaxants musculaires, des antihypertenseurs, **de la gabapentine ou de la prégabaline** et de l'alcool. Des effets d'interaction entraînant une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde ou un coma peuvent se produire si ces médicaments sont pris en combinaison avec les doses habituelles de morphine.

- Rubrique 4.8

Tableau des EIM:

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections de la peau et du tissu sous-cutané» avec une fréquence indéterminée:

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la CSO «Affections respiratoires» avec une fréquence indéterminée:

Syndrome d'apnée centrale du sommeil

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants dans la CSO «Affections gastro-intestinales» avec une fréquence indéterminée:

Pancréatite

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants dans la CSO «Troubles hépatobiliaires» avec une fréquence indéterminée:

Spasme du sphincter d'Oddi

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments dont les effets indésirables susmentionnés sont déjà inclus dans la rubrique 4.8 des informations sur leur produit doivent maintenir leur fréquence calculée.

Les informations suivantes doivent être ajoutées à la sous-rubrique c. «Description de certains effets indésirables»:

Dépendance aux médicaments

L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner une pharmacodépendance, même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Tolérance, dépendance et addiction

Ce médicament contient de la morphine, qui est un opioïde. L'utilisation répétée d'opioïdes peut entraîner une diminution de l'efficacité du médicament (vous vous y habituez, ce que l'on appelle la tolérance). L'utilisation répétée de [nom du produit] peut également entraîner une dépendance, des abus et une addiction, qui peuvent aboutir à un surdosage potentiellement mortel. Le risque de ces effets indésirables peut augmenter avec une dose plus élevée et une durée d'utilisation plus longue.

La dépendance ou l'addiction peut vous donner l'impression que vous ne contrôlez plus la quantité de médicament que vous devez prendre ou la fréquence à laquelle vous devez le prendre.

Le risque de développer une dépendance ou une addiction varie d'une personne à l'autre. Vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer une dépendance ou une addiction au [nom du produit]:

- si vous ou un membre de votre famille avez déjà consommé de façon abusive ou été dépendant(e) à l'alcool, à des médicaments sur ordonnance ou à des substances illicites («addiction»);

- si vous fumez;

- si vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été traité(e) par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.

Si vous remarquez l'un des signes suivants lors de la prise de [nom du produit], il pourrait s'agir d'un signe que vous êtes devenu(e) dépendant(e) ou addict(e):

– vous devez prendre le médicament pendant une durée plus longue que celle indiquée par votre médecin;

– vous devez prendre une dose supérieure à la dose recommandée;

– vous utilisez le médicament pour des raisons autres que celles qui vous ont été prescrites, par exemple «pour rester calme» ou «pour vous aider à dormir»;

– vous avez tenté à plusieurs reprises et sans succès d'arrêter ou de contrôler l'utilisation de ce médicament;

– lorsque vous arrêtez de prendre le médicament, vous vous sentez mal, et vous vous sentez mieux lorsque vous reprenez le médicament («effets de sevrage»).

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin pour discuter de la meilleure approche de traitement pour vous, y compris le moment opportun pour arrêter et la façon d'arrêter en toute sécurité (voir rubrique 3, «Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]»).

Avertissements et précautions – Des précautions particulières doivent être prises avec [nom du produit]:

Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés dans le cadre de traitements par [nom du produit]. Les symptômes surviennent généralement au cours des 10 premiers jours de traitement. Informez votre médecin si vous avez déjà développé une éruption cutanée grave ou une desquamation de la peau, des cloques et/ou des plaies dans la bouche après avoir pris de [nom du produit] ou d'autres opioïdes. Arrêtez d'utiliser [nom du produit] et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants: cloques, peau squameuse étendue ou boutons remplis de pus, ainsi que fièvre.

[...]

Troubles respiratoires liés au sommeil

[Nom du produit] peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que l'apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et l'hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes associés peuvent inclure des pauses respiratoires pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à l'essoufflement, des difficultés à rester endormi(e) ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une autre personne remarquez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose peut être envisagée par votre médecin.

[...]

Contactez votre médecin si vous ressentez de fortes douleurs à la supérieure de l'abdomen pouvant irradier dans le dos, des nausées, des vomissements ou de la fièvre. En effet, il pourrait s'agir de symptômes associés à une inflammation du pancréas (pancréatite) et du système biliaire.

Autres médicaments et [nom du produit]

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

Un grand nombre de médicaments peuvent interagir avec une injection de sulfate de morphine, ce qui peut modifier de manière significative leurs effets. Ces médicaments sont les suivants:

- **La gabapentine ou la prégabaline pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs dues à des problèmes nerveux (douleurs neuropathiques)**

3. Comment prendre le <nom du produit>?

<Veillez à toujours <prendre> <utiliser> ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin <ou pharmacien>. Vérifiez auprès de votre <médecin> <ou> <pharmacien> en cas de doute.>

(La phrase suivante s'applique aux produits contenant de la morphine dont l'indication est autorisée pour le traitement de la douleur)

Avant de commencer le traitement et régulièrement pendant le traitement, votre médecin discutera avec vous de ce que vous pouvez attendre de l'utilisation de [nom du produit], du moment et de la durée du traitement, du moment auquel vous devez contacter votre médecin et du moment où vous devez l'arrêter (voir également, «Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]» dans cette rubrique).

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

Arrêtez d'utiliser [nom du produit] et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants:

Réaction cutanée sévère accompagnée de cloques, d'une peau squameuse étendue, de boutons remplis de pus, ainsi que de fièvre. Il peut s'agir d'une maladie appelée pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Quels sont les autres effets indésirables éventuels?

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- **Apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil)**

Symptômes associés à une inflammation du pancréas (pancréatite) et des voies biliaires, par exemple douleurs sévères à la partie supérieure de l'abdomen pouvant irradier dans le dos, nausées, vomissements ou fièvre.

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 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	06 août 2023
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):	05 octobre 2023