

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per morfina, morfina/ciclizina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base delle segnalazioni successive all'immissione in commercio e dei dati della letteratura, il PRAC ha ritenuto opportuno aggiornare le informazioni sul prodotto (PI) aggiungendo avvertenze sulla sindrome toracica acuta in pazienti con malattia a cellule falciformi, insufficienza surrenalica, ipogonadismo dopo uso a lungo termine, interazioni potenzialmente letali con benzodiazepine, interazioni con rifampicina (che portano a riduzione degli effetti analgesici) e iperalgesia osservata in particolare a dosi elevate.

Inoltre, i dati disponibili supportano altresì l'inclusione di reazione anafilattoide, ansia e umore disforico (come sintomi da sospensione di farmaco), iperidrosi, bocca secca, dipendenza, sindrome di astinenza da sostanza d'abuso, nonché allodinia e iperalgesia come eventi avversi nelle PI.

Sulla base di dati non clinici indicanti una ridotta fertilità e il rischio di danno cromosomico, si ritiene anche giustificato un aggiornamento dei paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto.

Poiché è stata osservata la sindrome da astinenza neonatale in neonati di madri trattate con oppioidi, le informazioni pertinenti sono state riportate nei paragrafi pertinenti delle PI.

Inoltre, alla luce dei dati disponibili su dipendenza, abuso e astinenza, sono state potenziate le rispettive raccomandazioni e avvertenze nelle PI al fine di rispecchiare i fattori di rischio e i sintomi pertinenti. I rischi di morte e di polmonite da aspirazione sono stati ulteriormente aggiunti nei paragrafi pertinenti delle PI che riguardano il sovradosaggio.

La formazione di precipitati con 5-fluorouracile è stata osservata in prodotti autorizzati per l'iniezione/infusione, pertanto questa incompatibilità viene riportata nei paragrafi pertinenti delle PI per tali prodotti.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su morfina, morfina/ciclizina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente/i morfina, morfina/ciclizina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti morfina, morfina/ciclizina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni del medicinale autorizzato / dei medicinali
autorizzati a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2:

Interruzione della terapia

Una sindrome da astinenza può essere accelerata se la somministrazione di oppioidi viene improvvisamente interrotta. Pertanto la dose deve essere gradualmente ridotta prima dell'interruzione.

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

Sindrome toracica acuta (ACS) in pazienti affetti da malattia a cellule falciformi (SCD)

A causa di una possibile associazione tra ACS e l'uso di morfina nei pazienti affetti da SCD trattati con morfina durante una crisi vaso-occlusiva, è necessario uno stretto monitoraggio dei sintomi dell'ACS.

Per i riassunti delle caratteristiche del prodotto che non contengono già informazioni sull'argomento, il seguente testo deve essere incluso nel paragrafo 4.4:

Insufficienza surrenalica

Gli analgesici oppioidi possono causare insufficienza surrenalica reversibile che richiede monitoraggio e terapia sostitutiva con glucocorticoidi. I sintomi di insufficienza surrenalica possono includere ad es. nausea, vomito, perdita di appetito, affaticamento, debolezza, capogiro o pressione arteriosa bassa.

Per i riassunti delle caratteristiche del prodotto che non contengono già informazioni sull'argomento, il seguente testo deve essere incluso nel paragrafo 4.4:

Diminuzione degli ormoni sessuali e aumento della prolattina

L'uso a lungo termine di analgesici oppioidi può essere associato a una diminuzione dei livelli degli ormoni sessuali e a un aumento della prolattina. I sintomi includono libido diminuita, impotenza o amenorrea.

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

L'iperalgia che non risponde a un ulteriore aumento della dose di morfina può verificarsi in particolare a dosi elevate. Può essere necessaria una riduzione della dose di morfina o una sostituzione dell'oppioide.

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di <nome del prodotto> e di medicinali sedativi, quali benzodiazepine o farmaci correlati, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere <Nome del prodotto> in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere seguiti attentamente per quanto riguarda la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e chi si occupa di loro di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Per i riassunti delle caratteristiche del prodotto che non contengono già la formulazione sottostante sull'argomento, deve essere inclusa la seguente avvertenza:

La morfina ha un potenziale di abuso simile ad altri oppioidi agonisti forti e deve essere usata con particolare cautela nei pazienti con anamnesi di abuso di alcol o di farmaci.

Per i riassunti delle caratteristiche del prodotto che non contengono già la formulazione sottostante sull'argomento, deve essere inclusa la seguente avvertenza:

Dipendenza e sindrome da sospensione (astinenza)

L'uso di analgesici oppioidi può essere associato allo sviluppo di dipendenza fisica e/o psicologica o tolleranza. Il rischio aumenta con il tempo di utilizzo del farmaco e con dosi più elevate. I sintomi possono essere ridotti al minimo con aggiustamenti della dose o della forma di dosaggio e con la graduale sospensione della morfina. Per i singoli sintomi, vedere il paragrafo 4.8.

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

Le concentrazioni plasmatiche di morfina possono essere ridotte dalla rifampicina. L'effetto analgesico della morfina deve essere monitorato e le dosi di morfina aggiustate durante e dopo il trattamento con rifampicina.

- Paragrafo 4.5

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

Medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e decesso a causa

dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere il paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.6

Fertilità

Studi su animali hanno dimostrato che la morfina può ridurre la fertilità (vedere il paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Gravidanza

I neonati le cui madri hanno ricevuto analgesici oppioidi durante la gravidanza devono essere monitorati per i segni di sindrome da sospensione (astinenza) neonatale. Il trattamento può includere una terapia oppioide e di supporto.

- Paragrafo 4.8

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio che hanno già incluso i termini sottostanti nel paragrafo 4.8 delle informazioni sul prodotto devono mantenere la frequenza calcolata per tutte le reazioni avverse elencate di seguito.

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) "Disturbi del sistema immunitario", con frequenza non nota: **reazioni anafilattoidi**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) "Patologie del sistema nervoso", con frequenza non nota: **allodinia, iperalgesia (vedere il paragrafo 4.4)**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) "Patologie del sistema nervoso", con frequenza non nota: **iperidrosi**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) "Patologie gastrointestinali", con frequenza non nota: **bocca secca**

I seguenti sintomi devono essere aggiunti come sintomi dei sintomi di astinenza da sostanza d'abuso, ad es. nel paragrafo 4.8c) "Descrizione di reazioni avverse selezionate" sotto la tabella delle reazioni avverse al farmaco: **umore disforico, ansia**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) "Disturbi psichiatrici", con frequenza non nota: **dipendenza**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per organi e sistemi (SOC) "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", con frequenza non nota: **sindrome di sospensione (astinenza) da sostanza d'abuso**

Il seguente testo deve essere incluso nel paragrafo 4.8c) "Descrizione di reazioni avverse selezionate", o in un paragrafo simile sotto la tabella delle reazioni avverse al farmaco.

farmacodipendenza e sindrome da sospensione (astinenza)

L'uso di analgesici oppioidi può essere associato allo sviluppo di dipendenza fisica e/o psicologica o tolleranza. Una sindrome da astinenza può essere accelerata quando la somministrazione di oppioidi viene improvvisamente interrotta o vengono somministrati antagonisti oppioidi, oppure può talora verificarsi tra una dose e l'altra. Per la gestione, vedere 4.4.

I sintomi dell'astinenza fisiologica includono: dolori muscolari, tremori, sindrome delle gambe senza riposo, diarrea, colica addominale, nausea, sintomi simil-influenzali, tachicardia e midriasi. I sintomi psicologici includono umore disforico, ansia e irritabilità. Nella dipendenza da sostanze, sovente è coinvolto il "desiderio intenso di farmaco".

- Paragrafo 4.9

I seguenti sintomi di sovradosaggio devono essere aggiunti al paragrafo 4.9:

Sintomi

A causa dell'insufficienza respiratoria può verificarsi il decesso.

Polmonite da aspirazione

- Paragrafo 5.3

Deve essere aggiunta la seguente informazione:

Nei ratti maschi sono stati segnalati ridotta fertilità e danno cromosomico nei gameti.

Foglio illustrativo

- 2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> X

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <al farmacista> <o all'infermiere> se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante l'<assunzione> <utilizzo> di X:

- **Maggiore sensibilità al dolore nonostante stia assumendo dosi crescenti (iperalgisia). Il medico deciderà se è necessaria una modifica della dose oppure una modifica dell'analgesico forte ("antidolorifico") (vedere il paragrafo 2).**
- **Debolezza, stanchezza, mancanza di appetito, nausea, vomito o pressione arteriosa bassa. Ciò può essere un sintomo del fatto che le ghiandole surrenali producono**

ormone cortisolo in quantità insufficienti e potrebbe essere necessario assumere un supplemento ormonale.

- Perdita della libido, impotenza, cessazione delle mestruazioni. Ciò può essere dovuto alla diminuzione nella produzione di ormoni sessuali.
- Se in passato è stato dipendente da farmaci o alcol. Comunichi altresì se avverte di star diventando dipendente da X mentre lo sta usando. Potrebbe aver iniziato a pensare molto al momento in cui può prendere la dose successiva, anche se non ne ha bisogno per il dolore.
- Sintomi di astinenza o dipendenza. I sintomi di astinenza più comuni sono menzionati nel paragrafo 3. Se ciò si verifica, il medico potrebbe modificare il tipo di medicinale o i tempi tra le dosi.

Altri medicinali e X

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Questo è particolarmente importante se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali menzionati di seguito o medicinali per:

- Rifampicina per trattare ad es. la tubercolosi
- L'uso concomitante di X e di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sonnolenza, difficoltà respiratorie (depressione respiratoria), coma e può essere pericoloso per la vita. Per questo motivo, l'uso concomitante deve essere preso in considerazione solo quando non siano possibili altre opzioni di trattamento. Tuttavia, se il medico prescrive X insieme a medicinali sedativi, la dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitate dal medico. Informi il medico in merito a tutti i medicinali sedativi che sta assumendo e segua attentamente le raccomandazioni sul dosaggio fornite dal medico. Potrebbe essere utile informare amici o parenti in merito ai segni e ai sintomi sopra indicati. Contatti il medico quando si verificano tali sintomi.

Gravidanza <e> <, > allattamento <e fertilità>

Se X viene usato per lungo tempo durante la gravidanza, vi è il rischio che il neonato presenti sintomi di sospensione (astinenza) da sostanza d'abuso che devono essere trattati da un medico.

- 3. Come <prendere> <usare> X

Deve essere aggiunta la seguente informazione, ove opportuno:

<Se <prende> <usa> più X di quanto deve>

Le persone che hanno assunto una dose eccessiva possono incorrere in polmonite per inalazione di vomito o corpi estranei, i cui sintomi possono includere dispnea, tosse e febbre.

Le persone che hanno assunto una dose eccessiva possono inoltre presentare **difficoltà respiratorie che causano incoscienza o persino la morte.**

Se interrompe il trattamento con X

Non interrompa il trattamento con X se non concordandolo con il medico. Se intende interrompere il trattamento con X, chiedi al medico come ridurre gradualmente il dosaggio in modo da evitare i sintomi di astinenza. I sintomi di astinenza possono includere dolori muscolari, tremori, diarrea, dolori allo stomaco, nausea, sintomi simil-influenzali, battito cardiaco accelerato e pupille dilatate. I sintomi psicologici includono un'intensa sensazione di insoddisfazione, ansia e irritabilità

- 4. Possibili effetti indesiderati

In conformità con il modello QRD, le seguenti informazioni devono essere aggiunte all'inizio del paragrafo poiché ritenute importanti.

Per i fogli illustrativi che non contengono già informazioni sull'argomento, il seguente testo deve essere incluso:

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati importanti o sintomi da monitorare e cosa fare se ne è affetto:

- **Reazione allergica grave che causa difficoltà respiratorie o capogiro.**

Se è affetto da questi effetti indesiderati importanti, si rivolga immediatamente a un medico.

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte con una frequenza non nota; i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio che hanno già incluso formulazioni simili nel foglio illustrativo devono mantenere la frequenza calcolata:

- **Maggiore sensibilità al dolore**
- **Sudorazione**
- **Bocca secca**
- **Sintomi di astinenza o dipendenza (per i sintomi vedere il paragrafo 3: Se interrompe il trattamento con X).**

Prodotti contenenti morfina autorizzati per l'iniezione/infusione

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 6.2

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

È stata dimostrata incompatibilità fisico-chimica (formazione di precipitati) tra soluzioni di morfina solfato e 5-fluorouracile.

Foglio illustrativo

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

È stata dimostrata incompatibilità fisico-chimica (formazione di precipitati) tra soluzioni di morfina solfato e 5-fluorouracile.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di giugno 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 agosto 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 ottobre 2018