

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:

- Gezien de beschikbare gegevens over **acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)** die terug te vinden zijn in de literatuur en voortvloeien uit spontane meldingen, waarbij er in sommige gevallen sprake was van een nauw temporeel verband en positieve deprovocatie, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen morfine, morfine/cyclizine en AGEP ten minste een redelijke mogelijkheid vormt. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die morfine, morfine/cyclizine bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.
- Gezien de beschikbare gegevens over een **verhoogd risico op ademhalingsdepressie bij gelijktijdige behandeling met gabapentine of pregabaline** die terug te vinden zijn in de literatuur en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen morfine, morfine/cyclizine en een verhoogd risico op ademhalingsdepressie bij gelijktijdige behandeling met gabapentine of pregabaline ten minste een redelijke mogelijkheid vormt. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die morfine, morfine/cyclizine bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.
- Gezien de beschikbare gegevens over **centraleslaapapneusyndroom** die terug te vinden zijn in de literatuur en voortvloeien uit spontane meldingen, waarbij er in sommige gevallen sprake was van een nauw temporeel verband, positieve deprovocatie en herprovocatie, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen morfine, morfine/cyclizine en centraleslaapapneusyndroom ten minste een redelijke mogelijkheid vormt. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die morfine, morfine/cyclizine bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.
- Gezien de beschikbare gegevens over **pancreatitis/spasme van de Oddi-sfincter** die terug te vinden zijn in de literatuur en voortvloeien uit spontane meldingen, waarbij er in sommige gevallen sprake was van een nauw temporeel verband, positieve deprovocatie en herprovocatie, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen morfine, morfine/cyclizine en pancreatitis/spasme van de Oddi-sfincter ten minste een redelijke mogelijkheid vormt. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die morfine, morfine/cyclizine bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.
- In het licht van meldingen in de literatuur en eerdere maatregelen die ten aanzien van andere opioïde middelen zijn genomen, is het PRAC van oordeel dat voorschrijvers en patiënten nadere informatie dienen te krijgen over **stoornis in het gebruik van opioïden** (*opioid use disorder – OUD*). Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die morfine, morfine/cyclizine bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

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~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Voor producten met de indicatie 'pijn':

- Rubriek 4.2

Wijze van toediening

Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met [productnaam] dienen in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie – met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling – en een plan voor stopzetting van de behandeling te worden overeengekomen, in overeenstemming met de richtsnoeren voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt niet meer met [productnaam] hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

Behandelingsduur

[Productnaam] mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

Voor producten met de indicatie 'substitutie':

- Rubriek 4.2

Wijze van toediening

Doelen en stopzetting van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling met [productnaam] dient in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie – met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling – te worden overeengekomen. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt niet meer met [productnaam] hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Behandelingsduur

[Productnaam] mag niet langer worden gebruikt dan nodig is.

Voor alle producten:

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals centraleslaapapneusyndroom (CSAS) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het verhoogde risico op CSAS van opioïden is dosisafhankelijk. Overweeg bij patiënten die tekenen van CSAS vertonen de totale opioïdedosering te verlagen.

Ernstige cutane bijwerkingen (*severe cutaneous adverse reactions* – SCAR's)

In verband met de behandeling met morfine is melding gemaakt van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), een aandoening die levensbedreigend of fataal kan zijn. De meeste van deze reacties traden binnen de eerste tien dagen van de behandeling op. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van AGEP en te worden geadviseerd om bij het optreden dergelijke symptomen medische zorg in te roepen.

Doen zich tekenen en symptomen voor die duiden op deze huidreacties, dan dient het gebruik van morfine te worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Lever- en galaandoeningen

Morfine kan stoornissen en spasmen van de Oddi-sfincter veroorzaken, waardoor de intrabiliaire druk stijgt en het risico op galwegsymptomen en pancreatitis toeneemt.

Stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals [productnaam] kunnen tolerantie en lichamelijke en/of psychologische afhankelijkheid ontstaan.

Herhaald gebruik van [productnaam] kan leiden tot een stoornis in het gebruik van opioïden (*opioid use disorder* – OUD). Een hogere dosering en een langere behandelingsduur met opioïden kunnen het risico op OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [productnaam] kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder een stoornis in het gebruik van alcohol), huidige tabaksgebruikers of patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen) lopen een verhoogd risico op OUD.

Voor aanvang van de behandeling met [productnaam] alsook tijdens de behandeling zelf dienen met de patiënt behandeldoelen en een stopzettingsplan te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling dient de patiënt ook te worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten dienen te worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts als deze tekenen zich voordoen.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. voortijdige aanvraag van herhaalrecepten). Hiertoe behoort de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient de consultatie van een verslavingsspecialist te worden overwogen.

- Rubriek 4.5

In SPC's die de onderstaande formulering over dit onderwerp nog niet bevatten, dient de volgende interactie als volgt te worden opgenomen:

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van morfine bij patiënten die gelijktijdig andere CZS-dempende middelen krijgen, waaronder sedativa of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazinen, andere kalmerende middelen, spierverslappende middelen, antihypertensiva, **gabapentine of pregabaline** en alcohol. Als deze geneesmiddelen worden gebruikt in combinatie met de gebruikelijke doses morfine kan er interactie optreden, met ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie of coma tot gevolg.

- Rubriek 4.8

Tabel met bijwerkingen:

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Huid- en onderhuidaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Ademhalingsstelselaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

centraleslaapapneusyndroom

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Maagdarmstelselaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

pancreatitis

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Lever- en galaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

spasme van de Oddi-sfincter

Houders van een handelsvergunning die de bovengenoemde bijwerkingen reeds in rubriek 4.8 van hun productinformatie hadden opgenomen, dienen hun berekende frequentie te handhaven.

De volgende informatie dient te worden toegevoegd onder punt c), 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen':

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van [productnaam] kan zelfs bij therapeutische doses tot drugsafhankelijkheid leiden. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren naargelang van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

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

Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

Dit geneesmiddel bevat morfine, een opioïde geneesmiddel. Herhaald gebruik van opioïden kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder werkzaam wordt (u raakt eraan gewend; dit wordt ook wel 'tolerantie' genoemd). Herhaald gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, met levensbedreigende overdosering als mogelijk gevolg. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen bij een hogere dosering en een langer gebruik.

Afhankelijkheid of verslaving kan u het gevoel geven dat u geen controle meer heeft over hoeveel geneesmiddel u gebruikt of hoe vaak u het gebruikt.

Het risico om afhankelijk of verslaafd te worden varieert van persoon tot persoon. U loopt mogelijk een groter risico om afhankelijk te worden van [productnaam], of eraan verslaafd te raken, als:

- u of iemand in uw familie ooit misbruik heeft gemaakt of afhankelijk is geweest van alcohol, receptgeneesmiddelen of illegale drugs ('verslaving');

- u rookt;

- u ooit stemmingsproblemen heeft gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere psychische stoornissen door een psychiater bent behandeld.

Als u een van de volgende verschijnselen opmerkt terwijl u [productnaam] gebruikt, kan dit erop wijzen dat u afhankelijk of verslaafd bent geraakt:

- u heeft de behoefte het geneesmiddel langer te gebruiken dan uw arts u heeft geadviseerd;

- u heeft de behoefte meer te gebruiken dan de aanbevolen dosis;

- u gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld om 'kalm te blijven' of om 'u te helpen slapen';

- u heeft herhaaldelijk tevergeefs geprobeerd om te stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel of om het gebruik ervan onder controle te krijgen;

- wanneer u stopt met het gebruik van het geneesmiddel, voelt u zich onwel en u voelt zich beter wanneer u het geneesmiddel weer gaat gebruiken ('ontwenningssverschijnselen').

Als u een of meer van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat het beste behandeltraject voor u is, waaronder het antwoord op de vragen wanneer u het beste kunt stoppen en hoe u dit veilig kunt doen (zie rubriek 3 'Als u stopt met het innemen van dit middel').

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel? – Wees extra voorzichtig met [productnaam]:

Er is in verband met de behandeling met [productnaam] melding gemaakt van een aandoening die 'acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose' (AGEP) wordt genoemd. De klachten treden meestal op binnen de eerste tien dagen van de behandeling. Neem contact op met uw arts als u na het gebruik van [productnaam] of andere opiaten ooit last heeft gehad van ernstige huiduitslag of huidschilfering, blaarvorming en/of zweren in de mond. Stop met het gebruik van [productnaam] en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende klachten opmerkt: blaarvorming, uitgebreide schilferige huid of met pus gevulde bultjes in combinatie met koorts.

Ademhalingsstoornissen tijdens de slaap

[Productnaam] kan ademhalingsstoornissen tijdens de slaap veroorzaken, zoals slaapapneu (adempauzes tijdens de slaap) en slaapgerelateerde hypoxemie (lage hoeveelheid zuurstof in het bloed). De klachten kunnen onder andere bestaan uit adempauzes tijdens de slaap, 's nachts wakker worden door kortademigheid, moeite om door te slapen of overmatige slaperigheid overdag. Als u of iemand anders deze klachten opmerkt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan overwegen de dosis te verlagen.

Neem contact op met uw arts als u last heeft van ernstige pijn in de bovenbuik die mogelijk uitstraalt naar de rug, misselijkheid, braken of koorts. Dit kunnen namelijk klachten zijn van ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) en het galwegsysteem.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast [productnaam] nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Een groot aantal geneesmiddelen kan interacties met morfinesulfaatinjecties hebben, wat de werking van deze middelen aanzienlijk kan veranderen. Het gaat daarbij onder meer om de volgende geneesmiddelen:

- **Gabapentine of pregabaline voor de behandeling van epilepsie en pijn als gevolg van zenuwproblemen (zenuwpijn)**

3. Hoe neemt u dit middel in?

<<Gebruik>> <neem> dit geneesmiddel altijd <in> precies zoals uw arts <of apotheker> u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw <arts> <of> <apotheker>.>

(De volgende zin is van toepassing op morfinebevattende producten met een goedgekeurde indicatie voor de behandeling van pijn.)

Voordat u start met de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling zal uw arts met u bespreken wat u kunt verwachten van het gebruik van [productnaam], wanneer en hoelang u het moet gebruiken, wanneer u contact moet opnemen met uw arts en wanneer u moet stoppen met het gebruik van het middel (zie ook 'Als u stopt met het innemen van dit middel' in deze rubriek).

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Stop met het gebruik van [productnaam] en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende klachten opmerkt:

ernstige huidreacties met blaarvorming, uitgebreide schilferige huid, met pus gevulde bultjes in combinatie met koorts. Dit kan een aandoening zijn die acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) wordt genoemd.

Andere mogelijke bijwerkingen:

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- **Slaapapneu (adempauzes tijdens de slaap)**

Klachten die te maken hebben met ontsteking van de alveesklier (pancreatitis) en het galwegsysteem, bijv. ernstige pijn in de bovenbuik die mogelijk uitstraalt naar de rug, misselijkheid, braken of koorts.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juni 2023, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	6 augustus 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	5 oktober 2023