

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for morfin, morfin/cyclizin, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

- I lys av tilgjengelig data om **akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)** fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i noen tilfeller et nært tidsforhold, en positiv dechallenge og i lys av en sannsynlig virkningsmekanisme, mener PRAC at det er minst en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom morfin, morfin/cyclizin og AGEP. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder morfin, morfin/cyclizin, bør endres i samsvar med dette.
- I lys av tilgjengelige data om **økt risiko for respirasjonsdepresjon ved samtidig behandling med gabapentin eller pregabalin** fra litteraturen og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC at det er minst en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom morfin, morfin/cyclizin og økt risiko for respirasjonsdepresjon ved samtidig behandling med gabapentin eller pregabalin. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder morfin, morfin/cyclizin, bør endres i samsvar med dette.
- I lys av tilgjengelig data om **sentral søvnapné** fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i noen tilfeller et nært tidsforhold, en positiv dechallenge og rechallenge og i lys av en sannsynlig virkningsmekanisme, mener PRAC at det er minst en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom morfin, morfin/cyclizin og sentral søvnapné. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder morfin, morfin/cyclizin, bør endres i samsvar med dette.
- I lys av tilgjengelig data om **pankreatitt/spasme i Oddis sfinkter** fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i noen tilfeller et nært tidsforhold, en positiv dechallenge og rechallenge og i lys av en sannsynlig virkningsmekanisme, mener PRAC at det er minst en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom morfin, morfin/cyclizin og pankreatitt/spasme i Oddis sfinkter. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder morfin, morfin/cyclizin, bør endres i samsvar med dette.
- I lys av litteraturreporter og tidligere tiltak som er iverksatt for andre opioidprodukter, mener PRAC at ytterligere informasjon om **opioidbrukslidelse (OUD)** bør kommuniseres til forskrivere og pasienter. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder morfin, morfin/cyclizin, bør endres i samsvar med dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Begrunnelse for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for morfin, morfin/cyclizin mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder morfin, morfin/cyclizin, er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder morfin, morfin/cyclizin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til dette CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

For legemidler med smerteindikasjon:

- Pkt. 4.2

Administrasjonsmåte

...

Behandlingsmål og seponering

Før behandlingen med [legemiddelnavn] startes, bør det avtales en behandlingsstrategi som omfatter behandlingslengde og behandlingsmål, og en plan for avslutning av behandlingen. Dette bør gjøres sammen med pasienten, i samsvar med retningslinjer for smertehåndtering. I løpet av behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for vedvarende behandling, vurdere seponering og justere doseringene ved behov. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med [legemiddelnavn], er det tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer. Ved utilstrekkelig smertekontroll bør muligheten for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom overveies (se pkt. 4.4).

Behandlingslengde

[Legemiddelnavn] bør ikke brukes lenger enn nødvendig.

For legemidler med substitusjonsindikasjon:

- Pkt. 4.2

Administrasjonsmåte

...

Behandlingsmål og seponering

Før oppstart av behandling med [legemiddelnavn] bør det avtales en behandlingsstrategi med pasienten, herunder behandlingslengde og behandlingsmål. I løpet av behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å evaluere behovet for vedvarende behandling, vurdere seponering og justere doseringene ved behov. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med [legemiddelnavn], er det tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer. (se pkt. 4.4).

Behandlingslengde

[Legemiddelnavn] bør ikke brukes lenger enn nødvendig.

For alle legemidler:

- Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Advarsler og forsiktighetsregler

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, herunder sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA bør den totale opioiddosen vurderes redusert.

[...]

Alvorlige kutane bivirkninger

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert i forbindelse med morfinbehandling. De fleste av disse reaksjonene oppsto i løpet av de første ti dagene av behandlingen. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på AGEP og rådes til å oppsøke lege dersom de opplever slike symptomer.

Dersom det oppstår tegn og symptomer som tyder på slike hudreaksjoner, bør morfinen seponeres og alternativ behandling vurderes.

[...]

Sykdommer i lever og galleveier

Morfin kan forårsake dysfunksjon og spasmer i Oddis sfinkter, noe som øker trykket i galleveiene og øker risikoen for galleveissyptomer og pankreatitt.

[...]

Opioidbrukslidelse (misbruk og avhengighet)

Toleranse og fysisk og/eller psykisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider som [legemiddelnavn].

Gjentatt bruk av [legemiddelnavn] kan medføre opioidbrukslidelse (OUD). En høyere dose og lengre varighet av opioidbehandlingen kan øke risikoen for å utvikle OUD. Misbruk eller bevisst feilaktig bruk av [legemiddelnavn] kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter som tidligere personlig eller i familien (foreldre eller søsken) har opplevd misbruksrelaterte lidelser (herunder alkoholrelatert lidelse), hos pasienter som bruker tobakk, eller hos pasienter som personlig har hatt andre lidelser relatert til psykisk helse (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før og i løpet av behandlingen med [legemiddelnavn] bør det avtales behandlingsmål og en seponeringsplan med pasienten (se pkt. 4.2). Før og i løpet av behandlingen bør pasienten også bli informert om risikoene for og tegnene på OUD. Dersom disse tegnene forekommer, skal pasientene rådes til å kontakte lege.

Pasientene må følges opp for å avdekke tegn på legemiddelsøkende atferd (f.eks. for tidlige forespørsler om påfyll). Dette omfatter gjennomgang av samtidig bruk av opioider og

psykoaktive legemidler (f.eks. benzodiazepiner). Hos pasienter med tegn og symptomer på OUD bør det vurderes å konsultere en spesialist på rusavhengighet.

- Pkt. 4.5

For preparatomtaler som ikke allerede har ordlyden nedenfor om dette emnet, bør følgende interaksjon tas med:

Morfin skal brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får andre CNS-depressiva, herunder sedativa eller hypnotika, generelle anestetika, fenotiaziner, andre beroligende midler, muskelavslappende midler, antihypertensiva, **gabapentin eller pregabalin** og alkohol. Interaktive effekter som fører til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, dyp sedasjon eller koma, kan oppstå dersom disse legemidlene tas i kombinasjon med vanlige morfindoser.

- Pkt. 4.8

Bivirkningstabell:

Følgende bivirkninger skal tilføyes under systemorganklassen Hud- og underhudssykdommer med frekvens «ikke kjent»:

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP)

Følgende bivirkning skal tilføyes under systemorganklassen Sykdommer i respirasjonsorganer med frekvens «ikke kjent»:

Sentralt søvnapnésyndrom

Følgende bivirkning skal tilføyes under systemorganklassen Gastrointestinale sykdommer med frekvens «ikke kjent»:

Pankreatitt

Følgende bivirkning skal tilføyes under systemorganklassen Sykdommer i lever og galleveier med frekvens «ikke kjent»:

Spasmer i Oddis sfinkter

Innehavere av markedsføringstillatelser med de ovennevnte bivirkningene som allerede er inkludert i produktinformasjonen i pkt. 4.8, skal opprettholde den beregnede frekvensen.

Følgende beskrivelse skal tilføyes/endres under overskriften c. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Rusgiftavhengighet

Gjentatt bruk av [legemiddelnavn] kan føre til rusgiftavhengighet, selv ved terapeutiske

doser. Risikoen for rusgiftavhengighet kan variere etter en pasients individuelle risikofaktorer, dosering og varigheten av opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker [legemiddelnavn]

Toleranse, avhengighet og misbruk

Dette legemidlet inneholder morfin, som er et opioid legemiddel. Gjentatt bruk av opioider kan føre til at legemidlet er mindre effektivt (du blir vant med det, kjent som toleranse). Gjentatt bruk av [legemiddelnavn] kan også føre til avhengighet og misbruk, noe som kan føre til livstruende overdosering. Risikoen for disse bivirkningene kan øke med en høyere dose og lengre bruksvarighet.

Avhengighet kan gjøre at du føler at du ikke lenger har kontroll over hvor mye legemiddel du trenger, og hvor ofte du trenger å bruke det.

Risikoen for å bli avhengig varierer fra person til person. Du kan ha en større risiko for å bli avhengig av [legemiddelnavn] dersom

- du eller noen i familien noensinne har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller narkotika («avhengighet»)

- du røyker

- du noensinne har hatt problemer med humøret (depresjon, angst eller en personlighetsforstyrrelse) eller har vært til behandling hos psykiater for andre psykiske sykdommer

Dersom du legger merke til noen av følgende tegn mens du bruker [legemiddelnavn], kan det være et tegn på at du er blitt avhengig:

- Du trenger å bruke legemidlet lenger enn det som er anbefalt av legen.

- Du trenger å bruke mer enn den anbefalte dosen.

- Du bruker legemidlet av andre grunner enn det som er foreskrevet, for eksempel «hjelpe deg å være rolig» eller «hjelpe deg med å sove».

- Du har gjort gjentatte, mislykkede forsøk på å slutte eller kontrollere bruken av legemidlet.

- Når du slutter å ta legemidlet, føler du deg uvel, og du føler deg bedre med en gang du tar legemidlet igjen («abstinenseffekter»).

Dersom du legger merke til noen av disse tegnene, må du snakke med legen din for å drøfte det beste behandlingsforløpet for deg, herunder når det passer å stoppe, og hvordan du kan stoppe på en trygg måte (se avsnitt 3, Dersom du avbryter behandling med [legemiddelnavn]).

Advarsler og forsiktighetsregler – Vær spesielt forsiktig med [legemiddelnavn]:

Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er rapportert i forbindelse med behandling med [legemiddelnavn]. Symptomene oppstår vanligvis i løpet av de første 10 dagene av behandlingen. Snakk med lege dersom du noen gang har fått et alvorlig hudutslett eller hudavskalling, blemmer og/eller munnsår etter å ha tatt [legemiddelnavn] eller andre opioider. Slutt å bruke [legemiddelnavn], og oppsøk lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer: blemmer, utbredt flassende hud eller pussfylte flekker sammen med feber.

[...]

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

[Legemiddelnavn] kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser som søvnapné (pusteopphold under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygenivå i blodet). Symptomene kan omfatte pusteopphold under søvn, nattoppvåkning på grunn av kortpustethet, vanskeligheter med å opprettholde søvnen eller overdreven døsighet på dagtid. Kontakt lege dersom du eller en annen person observerer disse symptomene. Legen din kan vurdere å redusere dosen.

[...]

Kontakt lege dersom du får sterke smerter i øvre del av magen som kan stråle ut i ryggen, kvalme, oppkast eller feber, siden dette kan være symptomer på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) og galleveiene.

Andre legemidler og [legemiddelnavn]

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Et stort antall legemidler kan interagere med morfinsulfatinjeksjon, noe som kan endre effekten vesentlig. Disse legemidlene kan omfatte:

- **gabapentin eller pregabalin til behandling av epilepsi og smerter på grunn av nerveproblemer (nevropatisk smerte)**

3. Hvordan du bruker [legemiddelnavn]

<Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen <eller apoteket> har fortalt deg. Snakk med <lege> <eller> <apotek> hvis du er usikker.>

(Følgende setning gjelder for morfinholdige produkter med godkjent indikasjon for behandling av smerte)

Før du starter behandlingen og regelmessig i løpet av behandlingen, vil legen snakke med deg om hvilke forventninger du har med å bruke [legemiddelnavn], når og hvor lenge du trenger å bruke det, når du bør kontakte lege, og når du bør avslutte behandlingen (se også Dersom du avbryter behandling med [legemiddelnavn] i dette avsnittet).

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å bruke [legemiddelnavn], og snakk med lege umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer:

Alvorlig hudreaksjon med blemmer, utbredt flassende hud, pussfylte flekker sammen med feber. Dette kan være en tilstand som kalles akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP).

Andre mulige bivirkninger:

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- **Søvnapné (pusteopphold under søvn)**

Symptomer forbundet med betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) og galleveiene, f.eks. sterke smerter i øvre del av magen som kan stråle ut i ryggen, kvalme, oppkast eller feber.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møte juni 2023
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	6. august 2023
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	5. oktober 2023