

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelsen(e)**

Vitenskapelige konklusjoner

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

Basert på rapportering etter markedsføring og litteratordata, vurderte PRAC det som relevant å oppdatere produktinformasjonen (PI) ved å tilføye advarsler om akutt «chest syndrom» hos pasienter med sigdcellesykdom, binyreinsuffisiens, hypogonadisme etter langvarig bruk, potensielt dødelige interaksjoner med benzodiazepiner, interaksjoner med rifampicin (som fører til reduserte smertestillende effekter) og hyperalgesi, særlig sett ved høye doser.

De tilgjengelige dataene støttet dessuten inklusjon av anafylaktisk reaksjon, angst og dysfori (som symptomer på abstinens), hyperhidrose, tørr munn, avhengighet, abstinenssyndrom, så vel som allodyn og hyperalgesi som bivirkninger i PI.

Basert på ikke-kliniske data som indikerer nedsatt fertilitet og risiko for kromosomskade, anser man det også som berettighet med en oppdatering av de relevante produktinformasjonsavsnittene.

Ettersom abstinenssyndrom hos nyfødte til mødre behandlet med opioider har blitt observert, har man gjenspeilet relevant informasjon i de relevante avsnittene av PI.

I lys av tilgjengelige data om avhengighet, misbruk og abstinenser, har man dessuten styrket de respektive anbefalingene og advarslene i PI for å gjenspeile relevante risikofaktorer og symptomer. Risikoene for død og aspirasjonspneumoni har også blitt tilføyd i de relevante PI-avsnittene som tar opp overdose.

Utfellingsdannelse med 5-Fluorouracil har blitt observert i legemidler godkjent til injeksjon/infusjon, og derfor er denne inkompatibiliteten gjenspeilet i relevante avsnitt av PI for disse produktene.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for morfin, morfin/cyclizin mener CMDh at nytte-risikoforholdet for 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, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til 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)

Alle MAH-er

Preparatomtale

- Pkt. 4.2:

Avmedisinering

Abstinenssyndrom kan fremskyndes hvis opioidbehandlingen avsluttes plutselig. Ved avmedisinering bør dosen gradvis reduseres.

- Pkt. 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Akutt «chest syndrom» (ACS) hos pasienter med sigdcellesykdom (SCD)

På grunn av en mulig forbindelse mellom ACS og morfinbruk hos SCD-pasienter behandlet med morfin under en vasookklusiv krise, er en tett overvåking av mulige ACS-symptomer nødvendig.

For SmPC-er som ikke allerede har informasjon om dette emnet, bør følgende tekst inkluderes i pkt. 4.4:

Binyreinsuffisiens

Opioidsmertestillende kan forårsake reversibel binyreinsuffisiens som krever overvåking og glukokortikoiderstatningsterapi. Symptomer på binyreinsuffisiens kan inkludere f.eks. kvalme, oppkast, tap av appetitt, tretthet, svakhet, svimmelhet eller lavt blodtrykk.

For SmPC-er som ikke allerede har informasjon om dette emnet, bør følgende tekst inkluderes i pkt. 4.4:

Reduserte sexhormoner og økt prolaktin

Langvarig bruk av opioidsmertestillende kan være forbundet med reduserte sexhormonnivåer og økt prolaktin. Symptomer inkluderer nedsatt libido, impotens eller amenorre.

En advarsel skal tilføyes som følger:

Hyperalgesi som ikke responderer på en ytterligere doseøkning av morfin kan skje spesielt ved høye doser. En morfindosereduksjon eller bytte av opioid kan være nødvendig.

En advarsel skal tilføyes som følger:

Risiko ved samtidig bruk av beroligende legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler:

Samtidig bruk av <produktnavn> og beroligende legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler kan resultere i nedsløving, åndenød, koma og død. På grunn av disse risikoene, bør samtidig forordning med disse beroligende legemidlene være reservert for pasienter der alternative behandlingsalternativer ikke er tilgjengelige. Hvis en beslutning tas om samtidig forordning av <produktnavn> med beroligende legemidler, bør den laveste effektive dosen anvendes, og behandlingsvarigheten bør være så kort som mulig.

Pasientene bør følges tett for tegn og symptomer på åndenød og nedsløving. Det er på det sterkeste anbefalt å informere pasienter og deres omsorgspersoner å være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

For SmPC-er som ikke allerede har ordlyden nedenfor om dette emnet, bør følgende advarsel inkluderes:

Morfin har et misbrukspotensial tilsvarende andre sterke agonistiske opioider og bør brukes med varsomhet hos pasienter med en kjent historikk for alkohol- eller stoffmisbruk.

For SmPC-er som ikke allerede har ordlyden nedenfor om dette emnet, bør følgende advarsel inkluderes:

Avhengighet og abstinenssyndrom

Bruk av opioidsmertestillende kan være forbundet med utvikling av fysisk og/eller fysiologisk avhengighet eller toleranse. Risikoen øker med tiden legemiddelet brukes, og med høyere doser. Symptomer kan reduseres med dosejusteringer eller bytte av doseringsform, og gradvis nedtrapping av morfin. Se pkt. 4.8 for individuelle symptomer.

En advarsel skal tilføyes som følger:

Plasmakonsentrasjoner av morfin kan reduseres av rifampicin. Den smertestillende effekten av morfin bør overvåkes og morfindoser justeres under og etter behandling med rifampicin.

- Pkt. 4.5

En advarsel skal tilføyes som følger:

Beroligende legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler:

Samtidig bruk av opioider med beroligende legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler øker risikoen for nedsløving, åndenød, koma og død på grunn av additiv CNS-beroligende effekt. Dosen og varigheten på samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.6

Fertilitet

Dyrestudier har vist at morfin kan redusere fertilitet (se 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata).

Graviditet

Nyfødte, hvis mødre fikk opioidsmertestillende under graviditeten, bør overvåkes for tegn på neonatalt abstinenssyndrom. Behandling kan inkludere et opioid og støttende behandling.

- Pkt. 4.8

MAH-er med termene nedenfor allerede inkludert i produktinformasjonsavsnittet 4.8 bør opprettholde deres beregnede frekvens for alle bivirkninger oppført nedenfor.

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Forstyrrelser i immunsystemet med ukjent frekvens: **anafylaktiske reaksjoner**

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Forstyrrelser i nervesystemet med ukjent frekvens: **allodyn, hyperalgesi (se pkt. 4.4)**

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Forstyrrelser i nervesystemet med ukjent frekvens: **hyperhidrose**

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Gastrointestinale sykdommer med ukjent frekvens: **tørr munn**

Følgende symptomer bør tilføyes som symptomer på abstinens, f.eks. i pkt. 4.8c). Beskrivelse av utvalgte bivirkninger under tabellen over bivirkninger av legemiddelbruk: **dysfori, angst**

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Psykiatrisk lidelse med ukjent frekvens: **avhengighet**

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Generelle sykdommer og tilstander på behandlingsstedet med ukjent frekvens: **abstinenssyndrom**

Følgende tekst bør være inkludert i pkt. 4.8c), Beskrivelse av utvalgte bivirkninger, eller i et lignende avsnitt under tabellen over bivirkninger fra legemiddelbruk.

legemiddelavhengighet og abstinenssyndrom

Bruk av opioidsmertestillende kan være forbundet med utvikling av fysisk og/eller fysiologisk avhengighet eller toleranse. Abstinenssyndrom kan fremskyndes hvis opioidbehandlingen avsluttes plutselig eller opioidantagonister administreres, eller kan noen ganger oppleves mellom doser. Se 4.4 for behandling.

Fysiologiske abstinenssymptomer inkluderer: Kroppsverk, skjelving, rastløse bein-syndrom, diare, magekolikk, kvalme, influensalignende symptomer, takykardi og utvidet pupill. Psykologiske symptomer inkluderer dysfori, angst og irritabilitet. Ved legemiddelavhengighet er «sug etter legemiddel» ofte involvert.

- Pkt. 4.9

Følgende symptomer på overdose bør føyes til pkt. 4.9:

Symptomer

Respirasjonssvikt kan medføre død.

Lungeaspirasjon.

- Pkt. 5.3

Følgende informasjon skal tilføyes:

Hos hannrotter har det blitt rapportert om nedsatt fertilitet og kromosomskade i spermie.

Pakningsvedlegg

- 2. Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege <eller> <apotek> <eller sykepleier> hvis du opplever følgende symptomer mens du bruker X:

- Økt smertefølsomhet til tross for at du tar større doser (hyperalgeis). Legen din vil vurdere om du trenger en doseendring eller om du skal bytte til et annet sterkt smertestillende legemiddel (se avsnitt 2).
- Svakhet, tretthet, manglende appetitt, kvalme, oppkast eller lavt blodtrykk. Dette kan være et symptom på at binyrene produserer for lite av hormonet kortisol, og det kan være at du må ta hormontilskudd.
- Tap av libido, impotens, manglende menstruasjon. Dette kan skyldes redusert produksjon av sexhormoner.
- Hvis du en gang har vært avhengig av narkotika eller alkohol. Gi også beskjed dersom du føler at du blir avhengig av X mens du bruker det. Du kan ha begynt å tenke mye på når du kan ta den neste dosen, selv om du ikke trenger den for smerten.

- Abstinenssymptomer eller avhengighet. De vanligste abstinenssymptomene er nevnt i avsnitt 3. Hvis dette skjer, kan legen din endre type medisin eller tiden mellom doser.

Andre medisiner og X

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

Dette er spesielt viktig hvis du tar noen av legemidlene nevnt nedenfor eller legemidler for:

- Rifampicin for å behandle f.eks. tuberkulose
- Samtidig bruk av X og beroligende legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler øker risikoen for søvnighet, pustevansker (åndenød), koma og kan være livstruende. På grunn av dette bør samtidig bruk kun vurderes når andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Hvis legen din forordner X sammen med beroligende legemidler, bør dosen og varigheten på den samtidige behandlingen begrenses av legen din. Fortell legen din om alle de beroligende legemidlene du tar, og følg legens doseanbefaling nøye. Det kan være nyttig å gi venner eller slektninger beskjed om å være oppmerksomme på tegnene og symptomene nevnt ovenfor. Kontakt legen din dersom du opplever slike symptomer.

Graviditet <og> <,> amming <og> fertilitet>

Hvis X brukes over lengre tid under graviditeten, er det en risiko for at det nyfødte barnet har abstinenssymptomer som bør behandles av en lege.

• 3. Hvordan du bruker X

Følgende informasjon skal tilføyes slik det passer seg:

<Dersom du tar for mye av X>

Pasienter som har tatt en overdose kan få lungebetennelse fra å inhalere oppkast eller fremmedstoff, symptomer kan inkludere andpustethet, hoste og feber.

Pasienter som har tatt en overdose kan også ha pustevansker som fører til bevisstløshet eller til og med død.

Dersom du avbryter behandling med X

Ikke avbryt behandling med X med mindre det er avtalt med legen din. Hvis du ønsker å avbryte behandlingen med X, må du spørre legen din hvordan du sakte kan redusere dosen slik at du unngår abstinenssymptomer. Abstinenssymptomer kan inkludere kroppssverk, skjelving, diare, magesmerte, kvalme, influensalignende symptomer, raske hjerteslag og store pupiller. Psykologiske symptomer inkluderer en intens følelse av utilfredsstillelse, angst og irritabilitet

• 4. Mulige bivirkninger

I samsvar med QRD-malen bør følgende informasjon tilføyes i begynnelsen av avsnittet siden det er ansett som viktig.

For PL-er som ikke allerede har informasjon om dette emnet, bør følgende tekst inkluderes:

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

Viktige bivirkninger eller symptomer å se etter og hva du gjør hvis du er påvirket:

- **Alvorlig allergisk reaksjon som fører til pustevansker eller svimmelhet.**

Hvis du er påvirket av disse viktige bivirkningene, må du kontakte en lege umiddelbart.

Følgende bivirkning(er) bør tilføyes med en ukjent frekvens, MAH-er med lignende ordlyd allerede inkludert i pakningsvedlegget bør opprettholdes deres beregnede frekvens:

- **En økt smertefølsomhet**
- **Svette**
- **Tørr munn**

Abstinenssymptomer eller avhengighet (se avsnitt 3 for symptomer: Dersom du avbryter behandling med X)

±

Legemidler som inneholder morfin godkjent til injeksjon / infusjon

Preparatomtale

- Pkt. 6,2

En advarsel skal tilføyes som følger:

Fysisk-kjemisk inkompatibilitet (danning av utfellinger) har blitt vist mellom oppløsninger av morfinsulfat og 5-fluorouracil.

Pakningsvedlegg

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Fysisk-kjemisk inkompatibilitet (danning av utfellinger) har blitt vist mellom oppløsninger av morfinsulfat og 5-fluorouracil.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte juni 2018
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	11. august 2018
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	10. oktober 2018