

## **Bilaga I**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning**

## Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för morfin, morfin/cyklizin dras följande vetenskapliga slutsatser:

- Mot bakgrund av tillgängliga data om **akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)** från litteraturen och spontana rapporter, som i vissa fall inbegriper ett nära tidsmässigt samband och en positiv utsättning, och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan morfin, morfin/cyklizin och AGEP åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller morfin, morfin/cyklizin bör ändras i enlighet med detta.
- Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om **ökad risk för andningsdepression vid samtidig behandling med gabapentin eller pregabalin** och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan morfin, morfin/cyklizin och en ökad risk för andningsdepression vid samtidig behandling med gabapentin eller pregabalin åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller morfin, morfin/cyklizin bör ändras i enlighet med detta.
- Mot bakgrund av tillgängliga data om **central sömnapné** från litteraturen och spontana rapporter, som i vissa fall inbegriper ett nära tidsmässigt samband och en positiv utsättning och återinsättning, och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan morfin, morfin/cyklizin och central sömnapné åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller morfin, morfin/cyklizin bör ändras i enlighet med detta.
- Mot bakgrund av tillgängliga data om **pankreatit/spasm i Oddis sfinkter** från litteraturen och spontana rapporter, som i vissa fall inbegriper ett nära tidsmässigt samband och en positiv utsättning och återinsättning, och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan morfin, morfin/cyklizin och pankreatit/spasm i Oddis sfinkter åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller morfin, morfin/cyklizin bör ändras i enlighet med detta.
- Mot bakgrund av litteraturreporter och tidigare åtgärder som vidtagits för andra opioidprodukter, anser PRAC att mer information om **opioidbrukssyndrom** bör förmedlas till förskrivare och patienter. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller morfin, morfin/cyklizin bör ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för morfin, morfin/cyklizin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller morfin, morfin/cyklizin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller morfin, morfin/cyklizin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökande/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

## Produktresumé

För produkter med smärtindikation:

- Avsnitt 4.2

Administreringssätt

...

### Behandlingsmål och utsättning

~~Innan behandling med {produktnamn} inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd och behandlingsmål samt en plan för avslutande av behandlingen fastställas i samråd med patienten och i enlighet med riktlinjerna för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha täta kontakter för att möjliggöra bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande avseende utsättning och justering av dosen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med {produktnamn} kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinensbesvär. Om tillräcklig smärtkontroll inte uppnås ska eventuell hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).~~

### Behandlingens varaktighet

~~{Produktnamn} bör inte användas längre än nödvändigt.~~

### Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med {produktnamn} påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med {produktnamn} kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningssymtom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

### Behandlingstid:

{produktnamn} ska inte användas längre än nödvändigt.

För produkter med substitutionsindikation:

- Avsnitt 4.2

Administreringssätt

...

### Behandlingsmål och utsättning

~~Innan behandling med {produktnamn} inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd och behandlingsmål fastställas i samråd med patienten. Under~~

~~behandlingen ska läkare och patient ha täta kontakter för att möjliggöra bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande avseende utsättning och justering av dosen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med [produktnamn] kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinensbesvär (se avsnitt 4.4).~~

#### **Behandlingens varaktighet**

~~[Produktnamn] bör inte användas längre än nödvändigt.~~

#### **Behandlingsmål och utsättning av behandlingen**

Innan behandling med {produktnamn} påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingstid och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut, överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärthantering. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av doseringen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med [produktnamn] kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra utsättningsymtom (se avsnitt 4.4).

#### **Behandlingstid:**

[produktnamn] ska inte användas längre än nödvändigt.

#### **För alla produkter:**

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

Varningar och försiktighet

#### **Sömnrelaterade andningsstörningar**

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter med central sömnapné.

[...]

#### **Allvarliga hudbiverkningar**

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med morfinbehandling. De flesta av dessa reaktioner inträffade inom de första tio behandlingsdagarna. Patienterna bör informeras om tecken och symtom på AGEP och rekommenderas uppmanas att söka läkarvård om de drabbas av sådana symtom.

Om tecken och symtom som tyder på dessa hudreaktioner uppstår ska morfin sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

[...]

#### **Lever och gallvägar**

Morfin kan orsaka dysfunktion och spasm i Oddis sfinkter, och därmed öka det intrabiliära trycket och risken för gallvägssymtom och pankreatit.

[...]

#### Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom [produktnamn].

Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till opioidbrukssyndrom. Högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [produktnamn] kan leda till överdosering och/eller död. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på missbruksrelaterade sjukdomar (inklusive alkoholmissbruk), hos patienter som är tobaksanvändare samt hos patienter med personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetssyndrom).

Innan behandling med [produktnamn] inleds och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan fastställas i samråd med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandlingen ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om sådana tecken skulle uppträda.

Patienterna ska övervakas för att upptäcka tecken på läkemedelssökande beteende (t.ex. för tidiga ansökningar om påfyllning). I detta ingår en genomgång av samtidiga opioider och psykoaktiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner). Om en patient visar tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska samråd med en beroendespecialist övervägas.

#### Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som [produktnamn].

Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till opioidbrukssyndrom. En högre dos och mer långvarig behandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [produktnamn] kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med anamnes, eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon), på substansbrukssyndrom (inklusive alkoholbrukssyndrom) hos nuvarande tobaksanvändare samt hos patienter med anamnes på andra psykiska störningar (till exempel egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med [produktnamn] påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om riskerna för och tecknen på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådask att kontakta läkare.

**Patienterna kräver monitorering för tecken på beroendebeteende (till exempel alltför tidiga förfrågningar om påfyllning). Detta inkluderar översyn av samtidiga opioider och psykoaktiva substanser (som bensodiazepiner). Överväg konsultation med beroendespecialist för patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom.**

- Avsnitt 4.5

För produktresuméer som inte redan innehåller nedanstående formulering om ämnet ska följande interaktion läggas till:

Morfin ska ges med försiktighet till patienter som samtidigt får andra centraldepressiva medel, bland annat sedativa medel eller sömnmedel, generella bedövningsmedel, fenotiaziner, andra lugnande medel, muskelavslappnande medel, antihypertensiva medel, **gabapentin eller pregabalin** och alkohol. Interaktionseffekter som leder till andningsdepression, hypotoni, djup sedering eller koma kan uppstå om dessa läkemedel tas i kombination med vanliga morfindoser.

- Avsnitt 4.8

Tabell över biverkningar:

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Hud och subkutan vävnad, med "ingen känd frekvens":

**Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)**

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Luftvägssjukdomar, med "ingen känd frekvens":

**Central sömnapné**

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Magtarmkanalen, med "ingen känd frekvens":

**Pankreatit**

Följande biverkning ska läggas till under organsystemet Lever och gallvägar, med "ingen känd frekvens":

**Spasm i Oddis sfinkter**

De innehavare av godkännande för försäljning som redan tagit med ovannämnda biverkningar i sin produktinformation i avsnitt 4.8 bör behålla sin beräknade frekvens.

Följande information ska läggas till i underavsnitt c. Beskrivning av utvalda biverkningar:

### **Läkemedelsberoende**

**Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingsens längd (se avsnitt 4.4).**

### **Bipacksedel**

2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

### **Tolerans, beroende och missbruk**

**Detta läkemedel innehåller morfin som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av opioider kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du blir van vid det och "tolerans" uppstår). Upprepad användning av [produktnamn] kan också leda till beroende och missbruk, vilket kan leda till livshotande överdosering. Risken för dessa biverkningar kan öka vid högre dos och längre användningstid.**

**Vid beroende eller missbruk kan du förlora kontrollen över hur mycket läkemedel du behöver använda eller hur ofta du behöver använda det.**

**Risken för beroende eller missbruk varierar från person till person. Risken att bli beroende av eller missbruka [produktnamn] kan vara större om**

**—du eller någon i din familj någonsin har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller narkotika,**

**—du är rökare,**

**—du någon gång haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller personlighetssyndrom) eller har behandlats av psykiatriker för andra psykiska sjukdomar.**

**Om något av följande tecken stämmer in på dig när du tar [produktnamn] kan det vara ett tecken på att du har blivit beroende eller missbrukar:**

**—Du behöver använda läkemedlet under längre tid än din läkare har rekommenderat.**

**—Du behöver ta mer än den rekommenderade dosen.**

**—Du använder läkemedlet av andra skäl än de ordinerade, till exempel "för att bevara lugnet" eller "hjälpa dig att sova".**

**—Du har gjort flera misslyckade försök att sluta med eller få kontroll över hur du använder läkemedlet.**

**—När du slutar att ta läkemedlet känner du dig sjuk och du mår bättre så fort du börjar använda det igen (abstinensbesvär).**

~~Om du märker något av det ovanstående, kontakta din läkare för att diskutera vad som är bäst för dig, inklusive när det är lämpligt att avbryta behandlingen och hur du gör det på ett säkert sätt (se avsnitt 3, "Om du slutar att ta [produktnamn]").~~

### Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller morfin som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av opioidläkemedel kan leda till att dess effekt minskar (du blir tillvand, något som kallas tolerans). Upprepad användning av [produktnamn] kan också leda till beroende och missbruk, vilket kan leda till livshotande överdosering. Risken för dessa biverkningar kan öka vid högre dos och mer långvarig användning.

Beroende eller missbruk kan innebära att du känner att du inte längre har kontroll över hur mycket läkemedel du behöver ta och hur ofta du behöver ta det.

Risken för beroende eller missbruk varierar från person till person. Du kan löpa större risk för beroende eller missbruk av [produktnamn] om:

– du eller någon i din familj någonsin har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger ("missbruk")

– du är rökare

– du någonsin har haft problem med humöret (depression, ångest eller personlighetsstörning) eller har behandlats av psykiater för andra psykiska störningar.

Om du märker något av följande tecken medan du tar [produktnamn] kan det vara ett tecken på att du har blivit beroende.

– Du behöver ta läkemedlet under en längre tid än vad läkaren har ordinerat.

– Du behöver ta mer än den rekommenderade dosen.

– Du använder läkemedlet av andra skäl än de läkaren ordinerat, till exempel för att "känna dig lugn" eller för att "få hjälp att sova".

– Du har gjort upprepade, misslyckade försök att sluta eller få kontroll över läkemedelsanvändningen.

– När du slutar att ta läkemedlet kan du känna dig sjuk och mår bättre när du tar läkemedlet igen ("utsättningssymtom").

Om du märker några av dessa tecken ska du tala med läkare för att diskutera den bästa behandlingsvägen för dig, samt när det är lämpligt att sluta och hur du ska sluta på ett säkert sätt (se avsnitt 3, Om du slutar att ta [produktnamn]).

Varningar och försiktighet – Var särskilt försiktig med [produktnamn] i följande fall:

Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med behandling med [produktnamn]. Symtomen uppträder vanligtvis inom de första tio dagarna av behandlingen. Tala om för din läkare om du någon gång har fått svåra hudutslag eller hudfjällningar, blåsor och/eller munsår efter att ha tagit [produktnamn] eller andra opioider. Sluta omedelbart att använda [produktnamn] och sök läkarvård om du drabbas av något av följande symtom: blåsor, utbredd hudfjällning eller varfyllda prickar tillsammans med feber.

[...]

### Sömnelaterade andningsstörningar

[Produktnamn] kan orsaka sömnelaterade andningsstörningar såsom sömnapné (andningsuppehåll under sömnen) och sömnelaterad hypoxemi (låg syrehalt i blodet).

Symtomen kan bland annat vara andningsuppehåll under sömnen, uppvaknande nattetid på grund av andnöd, svårigheter att förbli sovande eller överdriven dåsighet under dagen. Om

**du eller någon annan noterar dessa symtom, kontakta din läkare. En dosminskning kan övervägas av din läkare.**

[...]

**Kontakta din läkare om du upplever svår smärta i övre delen av buken som eventuellt strålar ut i ryggen, illamående, kräkningar eller feber, eftersom detta kan vara symtom förknippade med inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) och gallvägarna.**

Andra läkemedel och [produktnamn]

Tala om för din läkare eller apotekspersonalen om du tar, nyligen har tagit eller kan komma att ta andra läkemedel.

Ett stort antal läkemedel kan interagera med morfinsulfatinjektioner, vilket avsevärt kan ändra deras effekter. Det kan till exempel röra sig om följande läkemedel:

- **Gabapentin eller pregabalin för behandling av epilepsi och smärta på grund av nervproblem (neuropatisk smärta)**

3. Hur du tar [produktnamn]

<<Ta> <Använd> alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från <läkare> <eller> <apotekspersonal>. Rådfråga <läkare> <eller> <apotekspersonal> om du är osäker.>

(Följande mening gäller för morfininnehållande läkemedel med godkänd indikation för behandling av smärta)

**Innan behandlingen inleds och regelbundet under behandlingen kommer din läkare att informera dig om vad du kan förvänta dig av att använda [produktnamn], när och under hur lång tid du behöver ta läkemedlet, när du ska kontakta din läkare och när du ska avbryta behandlingen (se även "Om du slutar att ta [produktnamn]" i detta avsnitt).**

**Innan du påbörjar behandlingen och regelbundet under behandlingen kommer läkaren att diskutera med dig vad du kan förvänta dig av användningen av [produktnamn], när och hur länge du behöver ta det, när du ska kontakta läkare och när du behöver sluta med behandlingen (se även Om du slutar att ta [produktnamn] i detta avsnitt).**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta omedelbart att använda [produktnamn] och sök läkarvård om du upptäcker något av följande symtom:

**Svåra hudreaktioner med blåsbildning, utbredd hudfjällning eller varfyllda prickar tillsammans med feber. Detta kan vara tecken på akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).**

Andra möjliga biverkningar:

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Sömnapné (andningsuppehåll under sömnen)

Symtom förknippade med inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) och gallvägarna, t.ex. svår smärta i övre delen av buken som eventuellt strålar ut i ryggen, illamående, kräkningar eller feber.

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

**Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

|                                                                                                                                 |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Antagande av CMD(h):s ställningstagande:                                                                                        | CMD(h)-mötet i juni 2023 |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:                             | 6 augusti 2023           |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 5 oktober 2023           |