

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:

Baserat på rapporteringen efter godkännande för försäljning och litteratordata fann PRAC det relevant att uppdatera produktinformationen genom tillägg av varningar om akut bröstsyndrom hos patienter med sickelcellsjukdom, binjureinsufficiens, hypogonadism efter långvarig användning, potentiellt fatala interaktioner med bensodiazepiner, interaktioner med rifampicin (vilket leder till minskade analgetiska effekter) och hyperalgesi, särskilt vid höga doser.

De tillgängliga uppgifterna gav även stöd för att anafylaktoid reaktion, oro/ångest och dysfori (som symtom på läkemedelsutsättning), hyperhidros, muntorrhet, beroende, läkemedelsutsättningssyndrom, samt allodyn och hyperalgesi förs in som biverkningar i produktinformationen.

Baserat på icke-kliniska uppgifter som tyder på nedsatt fertilitet och risk för kromosomskada anses det även motiverat att uppdatera de relevanta avsnitten i produktinformationen.

Neonatalt abstinenssyndrom har setts hos nyfödda barn till mödrar som behandlats med opioider och relevant information har därför återgetts i de relevanta avsnitten i produktinformationen.

Med tanke på de tillgängliga uppgifterna om beroende, missbruk och utsättning har respektive rekommendationer och varningar i produktinformationen dessutom förstärkts för att återge relevanta riskfaktorer och symtom. Riskerna för dödsfall och aspirationspneumoni har också lagts till i de relevanta avsnitten i produktinformationen som tar upp överdosering.

Bildning av utfällningar med 5-fluorouracil har setts i produkter som godkänts för injektion/infusion, och denna inkompatibilitet återges därför i relevanta avsnitt i produktinformationen till dessa produkter.

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)

Alla innehavare av godkännande för försäljning

Produktresumé

- Avsnitt 4.2:

Utsättning av behandling

Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering. Dosen ska därför sänkas gradvis före utsättningen.

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

Akut bröstsyndrom hos patienter med sicklecellsjukdom

Ett möjligt samband mellan akut bröstsyndrom och användning av morfin hos patienter med sicklecellsjukdom som behandlas med morfin under en vasoocklusiv kris gör att symtomen på akut bröstsyndrom måste övervakas noga.

För produktresuméer som inte redan innehåller information om ämnet ska följande text läggas till i avsnitt 4.4:

Binjureinsufficiens

Opioidanalgetika kan orsaka reversibel binjureinsufficiens som kräver övervakning och substitutionsterapi med glukokortikoid. Symtomen på binjureinsufficiens kan t.ex. bestå av illamående, kräkningar, aptitlöshet, utmattning, svaghet, yrsel eller lågt blodtryck.

För produktresuméer som inte redan innehåller information om ämnet ska följande text läggas till i avsnitt 4.4:

Sänkta könshormoner och ökat prolaktin

Långvarig användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med sänkta halter av könshormoner och ökat prolaktin. Symtomen omfattar sänkt libido, impotens eller amenorré.

Följande varning ska läggas till:

Hyperalgesi som inte svarar på en ytterligare dosökning av morfin kan inträffa, särskilt vid höga doser. Det kan vara nödvändigt att sänka morfindosen eller ändra opioiden.

Följande varning ska läggas till:

Risk på grund av samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel:

Samtidig användning av <produktnamn> och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning med dessa sedativa läkemedel reserveras för patienter som saknar alternativa behandlingsval. Om man beslutar att förskriva <produktnamn> samtidigt med sedativa läkemedel ska lägsta effektiva dos användas, och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska noga följas avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas därför bestämt att man informerar patienterna och deras vårdare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

För produktresuméer som inte redan innehåller nedanstående formulering om ämnet ska följande varning föras in:

Morfin har en missbrukspotential som liknar andra starka opioidagonister och ska användas med särskild försiktighet till patienter med tidigare alkohol- eller narkotikamissbruk.

För produktresuméer som inte redan innehåller nedanstående formulering om ämnet bör följande varning läggas till:

Beroende och utsättningssymtom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och / eller psykologiskt beroende eller tolerans. Risken ökar ju längre tid medlet används, och med högre doser. Symtomen kan minimeras genom justeringar av dosen eller doseringsformen, och gradvis utsättning av morfinet. Avseende enskilda symtom, se avsnitt 4.8.

Följande varning ska läggas till:

Plasmakoncentrationerna av morfin kan sänkas med rifampicin. Morfinets analgetiska effekt ska övervakas och morfindoserna justeras under och efter behandling med rifampicin.

- Avsnitt 4.5

Följande varning ska läggas till:

Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel:

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall genom additiv CNS-dämpande effekt. Dos och tidslängd för samtidig användning bör begränsas (se avsnitt 4.4).

- Avsnitt 4.6

Fertilitet

Djurförsök har visat att morfin kan ge nedsatt fertilitet (se 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Graviditet

Nyfödda barn vars mödrar fick opioidanalgetika under graviditeten bör övervakas avseende tecken på neonatalt utsättningssyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av en opioid och understödjande vård.

- Avsnitt 4.8

Innehavare av godkännande för försäljning vars produktinformation redan innehåller nedanstående villkor i avsnitt 4.8 bör behålla sin beräknade frekvens för alla biverkningar som listas nedan.

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystem Immunsystemet med ingen känd frekvens: **anafylaktoida reaktioner**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystem Centrala och perifera nervsystemet med ingen känd frekvens: **allodyn, hyperalgesi (se avsnitt 4.4)**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystem Centrala och perifera nervsystemet med ingen känd frekvens: **hyperhidros**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystem Magtarmkanalen med ingen känd frekvens: **muntorrhet**

Följande symtom ska läggas till som symtom på läkemedelsutsättning, t.ex. i ett avsnitt 4.8 c, Beskrivning av valda biverkningar, under tabellen för biverkningar: **dysfori, ångest / oro**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystem Psykiska störningar med ingen känd frekvens: **beroende**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystem Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället, med ingen känd frekvens: **läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)**

Följande text ska införas i avsnitt 4.8 c, Beskrivning av valda biverkningar, eller i ett liknande avsnitt under tabellen för biverkningar.

läkemedelsberoende och läkemedelsutsättningssyndrom (abstinens)

Användning av opioidanalgetika kan vara förknippad med utveckling av fysiskt och / eller psykologiskt beroende eller tolerans. Ett abstinenssyndrom kan framkallas av plötsligt avbruten opioidadministrering eller administrering av opioidantagonister, eller kan ibland upplevas mellan doser. Avseende hantering, se 4.4.

I fysiska abstinenssymtom ingår följande: Värk i kroppen, tremor, restless legs-syndrom, diarré, buksmärtor (kolik), illamående, influensaliknande symtom, takykardi och mydriasis. I psykologiska symtom ingår dysfori, ångest / oro och irritabilitet. Vid läkemedelsberoende är "drogbegär" ofta involverat.

- Avsnitt 4.9

Följande symtom på överdosering ska läggas till i avsnitt 4.9:

Symtom

Dödsfall kan inträffa till följd av andningsinsufficiens.

Aspirationspneumoni.

- Avsnitt 5.3

Följande information ska läggas till:

Nedsatt fertilitet och kromosomskador i gameterna har rapporterats hos hanråttor.

Bipacksedel

- 2. Vad du behöver veta innan du <tar> <använder> X

Varningar och försiktighet

Tala med läkare <eller> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> om du upplever något av följande symtom medan du <tar> <använder> X:

- **Ökad smärtskänslighet trots att du tar ökande doser (hyperalgesi). Läkaren kommer att besluta om du måste ändra dos eller byta till ett annat starkt analgetikum (smärtstillande medel). (se avsnitt 2).**
- **Svaghet, trötthet, aptitlöshet, illamående, kräkningar eller lågt blodtryck. Detta kan vara ett symtom på att binjurarna producerar för lite av hormonet kortisol, och du kan därför behöva ta hormontillskott.**
- **Förlust av libido, impotens, uteblivna menstruationer. Detta kan bero på sänkt produktion av könshormoner.**
- **Om du en gång varit beroende av droger eller alkohol. Berätta också om du känner att du håller på att bli beroende av X under tiden du använder det. Du kan ha börjat tänka mycket på när du kan ta nästa dos, också om du inte behöver den för smärtan.**
- **Abstinenssymtom eller beroende. De vanligaste abstinenssymtomen nämns i avsnitt 3. Om detta inträffar kan läkaren komma att ändra läkemedelstypen eller tiderna mellan doser.**

Andra läkemedel och X

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Detta är särskilt viktigt om du tar något av läkemedlen här nedan eller läkemedel för:

- **Rifampicin för att t.ex. behandla tuberkulos**
- **Samtidig användning av X och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller relaterade medel ökar risken för dåsighet, andningssvårigheter (andningsdepression) och koma, och kan vara livshotande. Samtidig användning ska därför endast övervägas när andra behandlingsalternativ saknas. Om din läkare ordinerar X tillsammans med sedativa läkemedel ska dock läkaren begränsa dosen och tidslängden för den simultana behandlingen. Berätta för din läkare om alla sedativa läkemedel du tar, och följ noga läkarens dosrekommendation. Det kan vara till hjälp att be vänner eller släktingar vara uppmärksamma på de tecken och symtom som nämns här ovan. Kontakta läkare när du upplever sådana symtom.**

Graviditet <och> <,> amning <och> fertilitet>

Vid långtidsanvändning av X under graviditet finns det en risk för att det nyfödda barnet får läkemedelsutsättningssymtom (abstinens) som ska behandlas av läkare.

- 3. Hur du <tar> <använder> X

Följande information ska läggas till efter behov:

<Om du <har tagit> <använt> för stor mängd av X>

Personer som har tagit en överdos kan **få lunginflammation av att dra ner kräkning eller främmande material i lungorna, med symtom såsom andfåddhet, hosta och feber.**

Personer som har tagit en överdos kan också få **andningssvårigheter som leder till medvetslöshet eller t.o.m. att de dör.**

Om du slutar att använda X

Avbryt inte behandlingen med X om du inte har avtalat detta med din läkare. Om du vill avbryta behandlingen med X, fråga läkaren hur man sänker dosen långsamt för att undvika abstinenssymtom. Abstinenssymtom kan bestå av värk i kroppen, skakningar, diarré, magsmärtor, illamående, influensaliknande symtom, hjärtklappning och förstorade pupiller. I psykologiska symtom ingår en intensiv känsla av otillfredsställelse, ångest/oro och irritabilitet.

- 4. Eventuella biverkningar

I enlighet med mallen för kvalitetsgranskning av dokument (QRD) ska följande information läggas till i början av avsnittet eftersom den betraktas som viktig.

För bipacksedlar som inte redan innehåller information om ämnet ska följande text föras in:

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

Viktiga tecken eller symtom att vara observant på och vad du ska göra om du drabbas:

- **Allvarlig allergisk reaktion som ger svårighet att andas eller yrsel.**

Om du drabbas av dessa viktiga biverkningar ska du omedelbart kontakta läkare.

Följande biverkning(ar) ska läggas till med ingen känd frekvens. De innehavare av godkännande för försäljning som redan har en likartad ordalydelse i sin bipacksedel ska behålla sin beräknade frekvens:

- **Ökad smärtskänslighet**
- **Svettning**
- **Muntorrhet**
- **Abstinenssymtom eller beroende (för symtom, se avsnitt 3: Om du slutar att ta X).**

Morfin-innehållande produkter som godkänts för injektion / infusion

Produktresumé

- Avsnitt 6.2

Följande varning ska läggas till:

Fysiokemisk inkompatibilitet (bildning av utfällningar) har påvisats mellan lösningar av morfinsulfat och 5-fluorouracil.

Bipacksedel

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Fysiokemisk inkompatibilitet (bildning av utfällningar) har påvisats mellan lösningar av morfinsulfat och 5-fluorouracil.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juni 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11 augusti 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10 oktober 2018