

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for opium er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På grundlag af evidens fra den videnskabelige litteratur og i betragtning af den plausible mekanisme ved hvilken morfin (et af de aktive stoffer i opium) forsinket ventrikeltømmningen og derved reducerer absorptionen af P2Y12-hæmmere (f.eks. prasugrel, clopidogrel, ticagrelor), er PRAC af den opfattelse, at en interaktion mellem P2Y12-hæmmere og morfin hos opiumbehandlede patienter, ikke kan udelukkes. Denne interaktion er desuden blevet føjet til de relevante produktinformationer for P2Y12-hæmmere (f.eks. clopidogrel, prasugrel og ticagrelor) inden for de senere år. Derfor er en opdatering af produktinformationen berettiget med henblik på at minimere risikoen for forsinket og nedsat effekt af og/eller nedsat eksponering for P2Y12-hæmmere ved samtidig administration med opium.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for opium er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder opium, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende opium allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

Advarslen skal tilføjes som følger:

- Pkt. 4.4:
[...]

Skal administreres med nedsatte doser og med størst mulig forsigtighed hos patienter, som også behandles med andre narkotiske midler, sedativa og tricykliske antidepressiva og MAO-hæmmere (se også pkt. 4.2)

Trombocythæmmende behandling med orale P2Y12-hæmmere
Der er blevet observeret en nedsat effekt af behandlingen med P2Y12-hæmmere inden for den første dag af samtidig behandling med P2Y12-hæmmere og morfin (se pkt. 4.5).

Det bør derfor kun anvendes med forsigtighed hos patienter i højrisikogrupper, som for eksempel patienter med epilepsi eller leversygdomme.

[...]

Interaktioner skal tilføjes som følger:

- Pkt. 4.5

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

[...]

Rifampicin inducerer CYP3A4 i leveren, og øger derved metabolismen af morfin, kodein og metadon. Effekten af disse opioider bliver herved reduceret eller modvirket.

Der er blevet observeret en forsinket og nedsat eksponering for den trombocythæmmende behandling med orale P2Y12-hæmmere hos patienter med akut koronarsyndrom, der blev behandlet med morfin. Denne interaktion kan være relateret til reduceret gastrointestinal motilitet og også være gældende for andre opioider. Den kliniske relevans er ukendt, men data tyder på potentiale for nedsat effekt af P2Y12-hæmmere hos patienter, der samtidig behandles med morfin og en P2Y12-hæmmer (se pkt. 4.4). Det kan overvejes at anvende en parenteral P2Y12-hæmmer hos patienter med akut koronarsyndrom, for hvem morfin ikke kan tilbageholdes og hurtig P2Y12-hæmning anses for at være nødvendig.

Samtidig administration af morfin og antihypertensiva kan øge den hypotensive effekt af antihypertensive midler eller andre lægemidler med hypotensive virkninger.

[...]

Indlægsseddel

- Pkt. 2

Brug af anden medicin sammen med [handelsnavn]

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er særligt vigtigt, at du fortæller det til lægen eller på apotekspersonalet, hvis du tager:

[...]

- Medicin, der behandler tuberkulose (rifampicin), formindsker virkningen af morfin
- **Visse lægemidler, der bruges til at behandle blodpropper (f.eks. clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), kan få en forsinket og nedsat virkning, når de tages sammen med opium**
- Cimetidin kan øge virkningen af morfin

[...]

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde Maj 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12. juli 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. september 2020