

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Opium wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Aufgrund der Daten aus der wissenschaftlichen Literatur und in Anbetracht des plausiblen Mechanismus, dass Morphin (einer der Wirkstoffe von Opium) die Magenentleerung verzögert und so die Resorption von P2Y12-Inhibitoren (z. B. Prasugrel, Clopidogrel, Ticagrelor) reduziert, ist nach Ansicht des PRAC eine Wechselwirkung zwischen P2Y12-Inhibitoren und Morphin bei mit Opium behandelten Patienten nicht auszuschließen. Zudem wurde ein Hinweis auf diese Wechselwirkung in den letzten Jahren in den Arzneimittelinformationen betroffener P2Y12-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor) ergänzt.

Daher ist eine Aktualisierung der Arzneimittelinformation gerechtfertigt, um das Risiko einer verzögert einsetzenden und verminderten Wirkung und/oder einer verminderten Exposition gegenüber P2Y12-Inhibitoren bei gleichzeitiger Anwendung mit Opium zu reduzieren.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Opium der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Opium enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Opium enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Der Warnhinweis sollte folgendermaßen ergänzt werden:

- Abschnitt 4.4

[...]

Bei Patienten, die mit weiteren Narkotika, mit Sedativa, trizyklischen Antidepressiva oder MAO-Hemmern behandelt werden, muss die Anwendung von Opium mit äußerster Vorsicht und in reduzierter Dosis erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Thrombozytenhemmung mit oralen P2Y12-Inhibitoren

Eine verminderte Wirksamkeit der P2Y12-Inhibitor-Therapie wurde innerhalb des ersten Tages einer gemeinsamen Behandlung mit P2Y12-Inhibitoren und Morphin festgestellt (siehe Abschnitt 4.5).

In Hochrisikogruppen, z. B. bei Patienten mit Anfallsleiden oder Lebererkrankungen, ist bei der Anwendung besondere Vorsicht erforderlich.

[...]

Die Wechselwirkung sollte folgendermaßen ergänzt werden:

- Abschnitt 4.5

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

Rifampicin induziert CYP3A4 in der Leber und beschleunigt so den Abbau von Morphin, Codein und Methadon. Die Wirkung dieser Opiode wird dadurch vermindert oder aufgehoben.

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit Morphin behandelt wurden, wurde eine verzögerte und verringerte Exposition gegenüber oralen P2Y12-Inhibitoren zur Thrombozytenhemmung beobachtet. Diese Wechselwirkung könnte mit einer verminderten gastrointestinalen Motilität zusammenhängen und besteht auch bei anderen Opioiden. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt, aber Daten zeigen das Potenzial für eine verminderte Wirksamkeit von P2Y12-Inhibitoren- bei Patienten, denen Morphin und ein P2Y12-Inhibitor gleichzeitig verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen auf den Einsatz von Morphin nicht verzichtet werden kann und eine schnelle P2Y12-Hemmung als entscheidend erachtet wird, kann der Einsatz eines parenteralen P2Y12-Inhibitors erwogen werden.

Wird Morphin zusammen mit Antihypertensiva angewendet, kann die blutdrucksenkende Wirkung der Antihypertensiva und anderer Substanzen mit blutdrucksenkender Wirkung verstärkt werden.

[...]

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Einnahme von [Handelsname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Sprechen Sie insbesondere mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder anwenden:

[...]

- Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose (Rifampicin) vermindern die Wirkung von Morphin.
- **Die Wirkung einiger Arzneimittel zur Behandlung von Blutgerinnseln (z. B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) können bei gleichzeitiger Einnahme mit Opium verzögert und vermindert sein.**
- Cimetidin kann die Wirkung von Morphin steigern.

[...]

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	12. Juli 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. September 2020