

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-  
ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το όπιο, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση τις ενδείξεις από την επιστημονική βιβλιογραφία και λαμβάνοντας υπόψη τον ευλογοφανή μηχανισμό με τον οποίον η μορφίνη (μία από τις δραστικές ουσίες του οπίου) καθυστερεί τη γαστρική κένωση, οπότε και μειώνει την απορρόφηση των αναστολέων του P2Y12 (π.χ. πρασουγρέλη, κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη), η PRAC κρίνει ότι δεν πρέπει να αποκλειστεί μια αλληλεπίδραση ανάμεσα στους αναστολείς του P2Y12 και τη μορφίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με όπιο. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια, αυτή η αλληλεπίδραση έχει προστεθεί στις αντίστοιχες πληροφορίες προϊόντος για τους αναστολείς του P2Y12 (π.χ. κλοπιδογρέλη, ρπασουγρέλη και τικαγρελόρη).

Συνεπώς, είναι δικαιολογημένη μια ενημέρωση των πληροφοριών προϊόντος, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος από καθυστερημένη και μειωμένη δράση των αναστολέων του P2Y12 ή/και μειωμένη έκθεση στους αναστολείς του P2Y12, όταν συγχωρηγούνται με όπιο.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το όπιο, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) όπιο παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όπιο και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)  
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος** (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

#### **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

Η προειδοποίηση πρέπει να προστεθεί ως εξής:

- Παράγραφος 4.4

[...]

Να χορηγείται σε μειωμένες δόσεις και με μέγιστη προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με άλλα οπιοειδή αναλγητικά, ηρεμιστικά και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, και αναστολείς της μονοαμινικής οξειδάσης (βλ. επίσης παράγραφο 4.2)

**Αντιθρομβωτική θεραπεία με από του στόματος λήψη αναστολέα του P2Y12**  
**Εντός της πρώτης ημέρας ταυτόχρονης θεραπείας με αναστολέα του P2Y12 και μορφίνη,**  
**παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αναστολέα του P2Y12 (βλ. παράγραφο 4.5).**

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο με προσοχή σε ασθενείς που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι ασθενείς με επιληψία και ηπατική νόσο.

[...]

Οι αλληλεπιδράσεις πρέπει να προστεθούν ως εξής:

- Παράγραφος 4.5

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

[...]

Η ριφαμπικίνη επάγει το CYP3A4 στο ήπαρ, οπότε αυξάνει τον μεταβολισμό της μορφίνης, της κωδεΐνης και της μεθαδόνης. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η δράση αυτών των οπιοειδών μειώνεται ή εξουδετερώνεται.

**Έχει παρατηρηθεί μειωμένη και καθυστερημένη έκθεση σε αντιθρομβωτική θεραπεία με από του στόματος λήψη αναστολέα του P2Y12, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λάμβαναν θεραπεία με μορφίνη. Αυτή η αλληλεπίδραση ενδεχομένως να σχετίζεται με μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα και να ισχύει για άλλα οπιοειδή. Η κλινική συνάφεια είναι άγνωστη, αλλά τα δεδομένα καταδεικνύουν την πιθανότητα για μειωμένη αποτελεσματικότητα του αναστολέα του P2Y12 σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγούνται μορφίνη και αναστολέας του P2Y12 (βλ. παράγραφο 4.4) Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στους οποίους η συγκράτηση της μορφίνης δεν είναι δυνατή και η ταχεία αναστολή του P2Y12 κρίνεται ζωτικής σημασίας, ενδεχομένως να ληφθεί υπόψη η παρεντερική χρήση αναστολέα του P2Y12.**

Η ταυτόχρονη χορήγηση μορφίνης και αντιυπερτασικών φαρμάκων ενδέχεται να αυξήσει τις υποτασικές ενέργειες των αντιυπερτασικών ουσιών ή άλλων φαρμάκων με υποτασικές ενέργειες.

[...]

#### **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

- Παράγραφος 2

Άλλα φάρμακα και [εμπορικό όνομα]

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να το πείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας αν λαμβάνετε:

[...]

- Τα φάρμακα για τη θεραπεία της φυματίωσης (ριφαμπικίνη) μειώνουν τη δράση της μορφίνης
- **Ορισμένα αντιπηκτικά φάρμακα (π.χ. κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγρελόρη) ενδέχεται να έχουν καθυστερημένη και μειωμένη δράση, όταν λαμβάνονται μαζί με όπιο**
- Η σιμετιδίνη ενδέχεται να αυξάνει τη δράση της μορφίνης

[...]

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάιο του 2020
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	12/07/2020
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	10/09/2020