



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Unternehmen/Frau/Herr Organisationseinheit (optional)
(z. H.) Vorname Nachname Straße
PLZ Ort

Datum: 10. August 2020
Kontakt: Ing. Veronika Heimlich, B.Sc.
Tel: +43 50555 36247
E-Mail: pv-
implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-A-13338056-200810
Ihr Zeichen: _____

PHV-issue: Morphin; Morphin/Cyclizin

Sehr geehrte Damen und Herren,

Nach der Fertigstellung des Opium-PSUSAs (PSUSA/00010670/201909) kam das CMDh zu dem Schluss, dass Ergebnisse aus dem PSUR Assessment für alle Arzneimittel, die Morphin bzw. Morphin/Cyclizin enthalten, relevant sind.

(Siehe auch CMDh Press release meeting vom 26. bis 27. Mai 2020, <http://www.hma.eu/249.html>)



Unternehmen/Frau/Herr Organisationseinheit (optional)
(z. H.) Vorname Nachname Straße
PLZ Ort

Datum: 10. August 2020
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Tel: +43 50555 36258
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-A-13338056-200810
Ihr Zeichen:

PHV-issue: Morphin; Morphin/Cyclizin

Sehr geehrte Damen und Herren,

Nach der Fertigstellung des Opium-PSUSAs (PSUSA/00010670/201909) kam das CMDh zu dem Schluss, dass Ergebnisse aus dem PSUR Assessment für alle Arzneimittel, die Morphin bzw. Morphin/Cyclizin enthalten relevant sind.

(Siehe auch CMDh Press release meeting vom 26. bis 27. Mai 2020: <http://www.hma.eu/249.html>)

Die Zulassungsinhaber werden aufgefordert, bis spätestens 9. Oktober 2020 eine Variation gemäß "Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures." beim Institut LCM einzureichen.

Betroffene Arzneispezialitäten:

- xxx

Sollten die Änderungen bereits aufgenommen worden sein, benachrichtigen Sie uns bitte per E-Mail (pv-implementation@basg.gv.at).



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Auszug aus dem Report from the CMDh meeting held on 26.-27. May

Medicinal products containing morphine, morphine/cyclizine

During the assessment of the PSUSA on opium, the PRAC considered that the risk of the interaction between morphine and P2Y12 inhibitors would also be relevant to be included in the product information for products containing morphine, morphine/cyclizine.

The following changes to the product information of medicinal products containing morphine, morphine/cyclizine are recommended (new text **underlined and in bold**, deleted text strike through):

Summary of Product Characteristics

The warning should be added as follows:

- Section 4.4

Oral P2Y12 inhibitor antiplatelet therapy

Within the first day of concomitant P2Y12 inhibitor and morphine treatment, reduced efficacy of P2Y12 inhibitor treatment has been observed (see section 4.5).

The interactions should be added as follows:

- Section 4.5

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

A delayed and decreased exposure to oral P2Y12 inhibitor antiplatelet therapy has been observed in patients with acute coronary syndrome treated with morphine. This interaction may be related to reduced gastrointestinal motility and apply to other opioids. The clinical relevance is unknown, but data indicate the potential for reduced P2Y12 inhibitor efficacy in patients co-administered morphine and a P2Y12 inhibitor (see section 4.4). In patients with acute coronary syndrome, in whom morphine cannot be withheld and fast P2Y12 inhibition is deemed crucial, the use of a parenteral P2Y12 inhibitor may be considered.

Package Leaflet

- Section 2

Other medicines and [tradenam]

- **Some medicines used to treat blood clots (e.g. clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) may have delayed and decreased effect when taken together with morphine.**

Valid for all medicinal products containing morphine, morphine/cyclizine



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Auszug aus dem Anhang II des PSUSAs (PSUSA/00010670/201909)

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.

[...]