

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 diamorfin er de videnskabelige konklusioner følgende:

På baggrund af de foreliggende data fra litteraturen om risikoen for opioidmisbrug og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme mener PRAC, at en årsagssammenhæng mellem diamorfin og opioidmisbrug i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder diamorfin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af de foreliggende data fra litteraturen om risikoen for søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser ved opioider og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem diamorfin og søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder diamorfin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af de foreliggende data fra litteraturen om risiciene ved opioidinducerede endokrinopater og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem diamorfin og opioidinducerede endokrinopater i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder diamorfin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af de foreliggende data fra litteraturen om risiciene ved interaktioner med gabapentinoider og antikolinergika for opioider og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem diamorfin og interaktioner med gabapentinoider og antikolinergika i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder diamorfin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af de foreliggende data fra litteraturen om risiciene for neonatalt abstinenssyndrom ved brug af diamorfin under graviditet og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem diamorfin og neonatalt abstinenssyndrom i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder diamorfin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

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

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

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

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

Produktresumé

- Pkt. 4.2

KUN FOR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Administration

[...]

Behandlingsmål og seponering

Før indledning af behandling med [produktnavn] bør der med patienten aftales en behandlingsstrategi, der omfatter behandlingens varighed og mål. Under behandlingen bør der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten med henblik på at vurdere behovet for fortsat behandling, overveje seponering og om nødvendigt justere doserne. Hvis en patient ikke længere har brug for behandling med [produktnavn], kan det være tilrådeligt at reducere dosen gradvist for at forhindre abstinenssymptomer (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.4

For nedenstående anbefalinger bør eksisterende lignende formuleringer af pågældende advarsler erstattes af følgende tekster, der er fremhævet med fed skrift og understregning, hvor det er relevant.

Følgende advarsler bør tilføjes:

FOR PRODUKTER MED SMERTEINDIKATION (NØDSITUATIONER):

Opioidmisbrug og -afhængighed

Tolerans, fysisk og psykisk afhængighed samt misbrug af opioider (OUD) kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider såsom [produktnavn]. En højere dosis og længere varighed af behandling med opioider kan øge risikoen for at udvikle opioidmisbrug og -afhængighed. Misbrug eller bevidst forkert brug af [produktnavn] kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle misbrug af opioider er højere hos patienter med en personlig eller familiær (forældre eller søskende) sygehistorie omfattende misbrugsrelaterede sygdomme (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere og hos patienter med en sygehistorie omfattende andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Hos patienter med tegn og symptomer på opioidmisbrug bør det overvejes at konsultere en specialist i afhængighed.

FOR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Opioidmisbrug og -afhængighed

Tolerans, fysisk og psykisk afhængighed samt misbrug af opioider (OUD) kan udvikle sig ved gentagen administration af opioider såsom [produktnavn]. Misbrug eller bevidst forkert brug af [produktnavn] kan føre til overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle misbrug af opioider er højere hos patienter med en personlig eller familiær (forældre eller søskende) sygehistorie omfattende misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos

nuværende tobaksbrugere og hos patienter med en sygehistorie omfattende andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Før indledning af behandling med [produkt navn] og under behandlingen bør behandlingsmålene og en seponeringsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2).

Patienter skal overvåges for tegn på stofsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om receptfornyelser). Dette omfatter gennemgang af samtidig behandling med opioider og psykoaktive lægemidler (f.eks. benzodiazepiner). Hos patienter med tegn og symptomer på opioidmisbrug bør det overvejes at konsultere en 'misbrugsspecialist.

FOR ALLE PRODUKTER:

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger risikoen for central søvnapnø afhængig af dosis'. Det bør overvejes at reducere den totale opioiddosis hos patienter med central søvnapnø.

KUN FOR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Endokrine virkninger

Opioider som diamorfin kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen eller gonade-aksen, især efter langvarig brug. Blandt de ændringer, der kan ses, kan nævnes en stigning i serumprolaktin og et fald i plasmakoncentrationen af kortisol og testosteron. Kliniske tegn og symptomer kan manifestere sig som følge af disse hormonelle ændringer. Ved mistanke om en endokrin virkning såsom hyperprolaktinæmi eller binyreinsufficiens anbefales passende laboratorieundersøgelser, og justering af behandlingen med <produkt navn> kan overvejes.

- Pkt. 4.5

Følgende interaktioner bør tilføjes:

FOR ALLE PRODUKTER:

Samtidig brug af < produkt navn > og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan medføre respirationsdepression, hypotension, dyb sedation, koma eller død.

Fjernelse af eventuel eksisterende ordlyd i pkt. 4.5 om interaktion med antikolinergika, f.eks.:
Administration af antimuskarine midler (atropin og syntetiske antikolinergika) kan øge risikoen for svær forstoppelse og/eller urinretention-; med følgende ændring/tilføjelse:

Samtidig administration af [produkt navn] med antikolinerge midler eller lægemidler med antikolinerg aktivitet (f.eks. tricykliske antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelafslappende midler, lægemidler mod Parkinsons sygdom) kan medføre øgede antikolinerge bivirkninger.

- Pkt. 4.6

Anbefalingerne for anvendelse under graviditet bør ændres som følger:

For nedenstående anbefalinger bør eksisterende lignende formuleringer af pågældende advarsler erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understregning, hvor det er relevant.

KUN FOR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Nyfødte, hvis mødre har fået opioidanalgetika under graviditeten, bør overvåges for tegn på neonatalt abstinenssyndrom. Behandlingen kan bestå i et opioid og støttende pleje.

- Pkt. 4.8

KUN FOR PRODUKTER MED SMERTEINDIKATION (NØDSITUATIONER):

Følgende oplysninger bør tilføjes under bivirkningstabellen i underpunkt c. **Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:**

Lægemedlafhængighed

Gentagen brug af [produkt navn] kan føre til lægemedlafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for lægemedlafhængighed afhænger af patientens individuelle risikofaktorer, dosering og varighed af opioidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

- Punkt 2.

Advarsler og forsigtighedsregler

Eksisterende lignende formuleringer af de pågældende advarsler bør erstattes af følgende tekster, der er fremhævet med fed skrift og understregning, hvor det er relevant.

FOR PRODUKTER MED SMERTEINDIKATION (NØDSITUATIONER)

Tolerans og fysisk/psykisk afhængighed

Dette lægemiddel indeholder diamorfin, som er et opioid. Det kan forårsage fysisk og/eller psykisk afhængighed.

Dette lægemiddel indeholder diamorfin, som er et opioidlægemiddel. Gentagen brug af opioider kan medføre, at lægemidlet bliver mindre effektivt (din krop vænner sig til det, også kendt som tolerans). Gentagen brug af [produkt navn] kan også medføre fysisk/psykisk afhængighed og misbrug, som igen kan resultere i livstruende overdosering. Risikoen for disse bivirkninger kan stige i takt med, at dosen øges, og behandlingen forlænges.

Afhængighed kan få dig til at føle, at du ikke længere har kontrol over, hvor stor en mængde lægemiddel du har behov for, eller hvor ofte du har behov for at anvende det.

Risikoen for at blive fysisk eller psykisk afhængig varierer fra person til person. Du kan have større risiko for at blive fysisk/psykisk afhængig af [produkt navn], hvis:

- Du eller nogen i din familie tidligere har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("været fysisk og psykisk afhængig").

- Du er ryger.

- Du har tidligere haft problemer med din sindstilstand (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.

Hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer, mens du tager [produktnavn], kan det være et tegn på, at du er blevet fysisk eller psykisk afhængig:

- Du har behov for at anvende lægemidlet i længere tid end anbefalet af lægen.

- Du har behov for en større dosis end den anbefalede.

- Du kan føle, at du skal fortsætte med at anvende lægemidlet, selv om det ikke lindrer dine smerter.

-

- Du anvender lægemidlet af andre årsager end dem, det er ordineret til, f.eks. "for at bevare roen" eller "for at hjælpe dig med at sove".

- Du har gentagne gange forgæves forsøgt at holde op med at tage lægemidlet eller begrænse brugen af det.

- Når du holder op med at tage lægemidlet, bliver du utilpas, og du får det bedre, når du begynder at tage lægemidlet igen ("abstinenser").

Hvis du opdager nogen af disse tegn, skal du kontakte lægen for at drøfte den bedste behandling for dig, herunder hvornår det er hensigtsmæssigt at stoppe, og hvordan du stopper sikkert (se punkt 3, "Hvis du holder op med at tage [produktnavn]").

FOR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Tolerans og fysisk/psykisk afhængighed

Dette lægemiddel indeholder diamorfin, som er et opioid. Det kan forårsage fysisk og/eller psykisk afhængighed.

Dette lægemiddel indeholder diamorfin, som er et opioidlægemiddel. Gentagen brug af opioider kan medføre, at lægemidlet bliver mindre effektivt (din krop vænner sig til det, også kendt som tolerans). Gentagen brug af [produktnavn] kan også medføre fysisk/psykisk afhængighed og misbrug, som igen kan resultere i livstruende overdosering.

Afhængighed kan få dig til at føle, at du ikke længere har kontrol over, hvor stor en mængde lægemiddel du har behov for, eller hvor ofte du har behov for at anvende det.

Risikoen for at blive fysisk eller psykisk afhængig varierer fra person til person. Du kan have større risiko for at blive fysisk/psykisk afhængig af [produktnavn], hvis:

- Du eller nogen i din familie tidligere har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("været fysisk og psykisk afhængig").

- Du er ryger.

- Du har tidligere haft problemer med din sindstilstand (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.

Hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer, mens du tager [produktnavn], kan det være et tegn på, at du er blevet fysisk eller psykisk afhængig:

- Du har behov for at anvende lægemidlet i længere tid end anbefalet af lægen.

- Du har behov for en større dosis end den anbefalede.
- Du anvender lægemidlet af andre årsager end dem, det er ordineret til, f.eks. "for at bevare roen" eller "for hjælpe dig med at sove".
- Du har gentagne gange forgæves forsøgt at holde op med at tage lægemidlet eller begrænse brugen af det.
- Når du holder op med at tage lægemidlet, bliver du utilpas, og du får det bedre, når du begynder at tage lægemidlet igen ("abstinenser").

Hvis du opdager nogen af disse tegn, skal du kontakte lægen for at drøfte den bedste behandling for dig, herunder hvornår det er hensigtsmæssigt at stoppe, og hvordan du stopper sikkert (se punkt 3, "Hvis du holder op med at tage [produkt navn]").

Advarsler og forsigtighedsregler

FOR ALLE PRODUKTER:

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

[Produkt navn] kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser såsom søvnapnø (vejrtrækningspauser under søvn) og søvnrelateret hypoxæmi (lavt iltniveau i blodet). Symptomerne kan omfatte vejrtrækningspauser under søvn, afbrudt søvn på grund af åndenød, urolig søvn eller voldsom sløvhed i løbet af dagen. Hvis du eller en anden person observerer disse symptomer, skal du kontakte din læge. Lægen kan overveje at reducere dosen.

KUN FOR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

<Produkt navn> kan ligesom andre opioider påvirke den normale produktion af hormoner i kroppen såsom kortisol, prolaktin eller kønshormoner, især hvis du har taget <produkt navn> i længere tid. Virkningen af disse hormonelle ændringer kan omfatte kvalme eller opkastning, appetitløshed, træthed, svaghed, svimmelhed, lavt blodtryk, infertilitet eller nedsat sexlyst. Derudover kan kvindelige patienter opleve ændringer i menstruationscyklussen, mens mandlige patienter kan opleve impotens eller forstørrede bryster. Hvis du bemærker nogen af disse tegn, skal du tale med lægen.

Brug af andre lægemidler sammen med [produkt navn]

FOR ALLE PRODUKTER:

Hvis følgende øvrige lægemidler ikke allerede er medtaget i den nuværende indlægsseddel, bør de tilføjes/ændres:

Kontakt lægen, hvis du har taget eller tager følgende:

- Gabapentin eller pregabalin til behandling af epilepsi og smerter som følge af nerveproblemer (neuropatiske smerter)

[...]

- lægemidler til behandling af depression

- lægemidler til behandling af allergier, transportsyge eller kvalme (antihistaminer eller antiemetika)

- lægemidler til behandling af psykiatiske lidelser (antipsykotika eller neuroleptika)

- muskelaflappende lægemidler

- lægemidler til behandling af Parkinsons sygdom

Graviditet <og amning>

For nedenstående anbefalinger bør eksisterende lignende formuleringer af pågældende advarsler erstattes af følgende tekst, der er fremhævet med fed skrift og understregning, hvor det er relevant.

KUN FOR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Hvis <produktnavn> anvendes under graviditet, er der risiko for, at det nyfødte barn får abstinenssymptomer (såsom kraftig gråd, irritabilitet og rysten), som bør behandles af en læge.

- Punkt 3.

Sådan skal du bruge [produktnavn]

KUN FOR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Før du påbegynder behandlingen og regelmæssigt under behandlingen, vil din læge drøfte med dig, hvad du kan forvente ved brug af [produktnavn], hvornår og hvor længe du skal bruge det, hvornår du skal kontakte lægen, og hvornår du skal stoppe med at bruge det (se også "Hvis du holder op med at bruge [produktnavn]").

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2025
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	7. september 2025
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ansøgningen om ændring):	6. november 2025