

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for piritramid er de videnskabelige konklusioner følgende:

1) Opioidafhængighed (OUD)

I betragtning af tilgængelige data om risikoen for stofmisbrug og afhængighed (opioidafhængighed) fra litteraturen og spontane rapporter og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i andre produktoplysninger om opioidholdige produkter, er PRAC af den opfattelse, at en opdatering af SmPC'en er berettiget, med det formål at gøre mærkningen angående af risikoen for stofafhængighed/stofmisbrug tydeligere, og give yderligere oplysninger om **opioidafhængighed (OUD)** til ordinerende læger og patienter. PRAC mener, at produktinformationen for produkter, der indeholder piritramid, bør ændres i overensstemmelse hermed.

2) Interaktioner med gabapentinoider

I betragtning af tilgængelige litteraturdata om interaktionen mellem opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) og under hensyntagen til de eksisterende advarsler i andre produktoplysninger om opioidholdige produkter, mener PRAC, at en årsagssammenhæng i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktoplysningerne skal ændres i overensstemmelse hermed.

3) Oplysninger om amning

I betragtning af tilgængelige litteraturdata om detektion af piritramid i kolostrum. PRAC konkluderede, at produktoplysningerne skal ændres i overensstemmelse hermed, så de omfatter de seneste konklusioner.

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

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for piritramid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende piritramid forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen. CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

~~Æ~~ndringer 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)

1) Opioidafhængighed (OUD)

Produktresumé

- Pkt. 4.2
Indgivelsesmåde

...

Behandlingsmål og ophør

Før start af behandling med [produktnavn] skal en behandlingsstrategi, der omfatter behandlingsvarighed og behandlingsmål, og en plan for afslutning af behandlingen, aftales med patienten i overensstemmelse med retningslinjerne for smertebehandling. Under behandlingen skal der være hyppig kontakt mellem lægen og patienten for at evaluere behovet for fortsat behandling, overveje afbrydelse og justere doseringer, hvis det er nødvendigt. Når en patient ikke længere har brug for behandling med [produktnavn], kan det være tilrådeligt at nedtrappe dosen gradvist for at forhindre abstinenssymptomer. Ved fravær af tilstrækkelig smertekontrol bør muligheden for hyperalgesi, tolerance og progression af underliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed

[Produktnavn] må ikke bruges længere end nødvendigt.

- Pkt. 4.4

Eksisterende advarsel skal ændres som følger (eksisterende ordlyd i den pågældende advarsel skal erstattes af følgende afsnit, hvis relevant):

Opioidafhængighed (misbrug og afhængighed)

Tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed kan udvikle sig efter gentagen administration af opioider såsom [produktnavn].

Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til opioidafhængighed. En højere dosis og længere varighed af opioidbehandling kan øge risikoen for at udvikle opioidafhængighed. Misbrug eller bevidst misbrug af [produktnavn] kan resultere i overdosis og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidafhængighed er øget hos patienter med en personlig sygehistorik eller familiehistorie (forældre eller søskende) med lidelser relateret til stofmisbrug (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Inden start af behandling med [produktnavn] og under behandlingen skal behandlingsmål og en udtrappingsplan aftales med patienten (se pkt. 4.2). Før og under behandlingen skal patienten desuden informeres om risici og tegn på opioidafhængighed. Hvis disse tegn forekommer, skal patienter rådes til at kontakte deres læge.

Patienter skal overvåges for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om receptfornyelse). Dette omfatter gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive lægemidler (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på opioidafhængighed bør det overvejes at konsultere en afhængighedsspecialist.

- Pkt. 4.8

Hvis bivirkning angående tolerance allerede er inkluderet i pkt. 4.8 med en anden hyppighed, skal den eksisterende hyppighed opretholdes.

Følgende bivirkning skal tilføjes afsnittet standardbehandling under almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet med en hyppighed "ikke kendt":

Tolerance

Følgende oplysninger skal tilføjes under underafsnit c. Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Tolerance

Tolerance kan udvikle sig ved gentagen brug.

Lægemiddelfafhængighed

Gentagen brug af [produktnavn] kan føre til lægemiddelfafhængighed, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for afhængighed kan variere afhængigt af en patients individuelle risikofaktorer, dosering og varighed af opioidbehandling (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

Eksisterende ordlyd på den pågældende advarsel skal erstattes af følgende tekst fremhævet med fed og understreget efter behov.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Tolerance og afhængighed

<u>Dette lægemiddel indeholder piritramid, som er et opioidlægemiddel. Det kan forårsage afhængighed</u>

Gentagen brug af opioider kan resultere i, at lægemidlet er mindre effektivt (du bliver vant til det, også betegnet som tolerance). Gentagen brug af [produktnavn] kan desuden føre til afhængighed og misbrug, hvilket kan resultere i livstruende overdosis. Risikoen for disse bivirkninger øges muligvis ved en højere dosis og længere brugstid.

Afhængighed kan få dig til at føle, at du ikke længere har kontrol over, hvor meget medicin du skal tage, eller hvor ofte du skal tage det.

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

- Du eller nogen i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtig medicin eller ulovlige stoffer ("misbrug").**
- Du er ryger.**
- Du nogensinde har haft problemer med dit humør (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske sygdomme.**

Hvis du bemærker nogen af følgende tegn, mens du tager [produktnavn], kan det være et tegn på, at du er blevet afhængig:

- Du ønsker at tage lægemidlet i længere tid end anbefalet af din læge**
- Du ønsker at tage mere end den anbefalede dosis**
- Du kan føle, at du har brug for at fortsætte med at tage lægemidlet, selv når det ikke hjælper med at lindre dine smerter.**
- Du bruger lægemidlet af andre årsager end ordineret, for eksempel 'for at slappe af' eller 'hjælpe dig med at sove'**
- Du har gjort gentagne, mislykkede forsøg på at stoppe eller kontrollere brugen af lægemidlet**
- Når du ikke tager lægemidlet, føler du dig utilpas, og du føler dig bedre tilpas, når du tager lægemidlet igen ('abstinenssymptomer')**

Hvis du bemærker nogen af disse symptomer, skal du tale med din læge for at drøfte den bedste behandlingsmetode for dig, herunder hvornår det er hensigtsmæssigt at stoppe, og hvordan du stopper sikkert (se afsnit 3, Hvis du stopper med at tage [produktnavn]).

3. Sådan skal du tage [produktnavn]

<<Tag> <Brug> altid <{X}> <lægemidlet> nøjagtigt efter lægens <eller apotekspersonalets> anvisning. Er <De> <du> i tvivl, så spørg <lægen> <eller> <apotekspersonalet>.>

Før du starter behandling og regelmæssigt under behandlingen, vil din læge drøfte med dig, hvad du kan forvente af at bruge [produktnavn], hvornår og hvor længe du skal tage det, hvornår du skal kontakte din læge, og hvornår du skal stoppe med at tage det (se også, hvis du holder op med at tage [produktnavn], i dette afsnit).

2) Interaktioner med gabapentinoider

Produktresumé

- Pkt. 4.5

Depressiva fra centralnervesystemet (CNS) CNS-depressiva, såsom barbiturater, benzodiazepiner, neuroleptika, phenothiazinderivater, generelle anæstetika og andre ikke-selektive hypnotika og ikke-selektive CNS-depressiva (f.eks. alkohol) kan forstærke opioidernes respirationshæmmende virkning (dette gælder også for dipidolor) via forskellige mekanismer. Hvis patienter har modtaget sådanne CNS-depressive midler, skal dipidolor-dosen reduceres. Samtidig brug af dipidolor hos patienter, som trækker vejret spontant, kan øge risikoen for respirationsdepression, dyb bedøvelse, koma og død.

Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for overdosis af opioider, respirationsdepression og død.

Efter administration af dipidolor skal dosis af andre CNS-depressiva reduceres til den laveste, effektive dosis. Dette er især vigtigt efter operation, da dyb smertestillende behandling er forbundet med udtalt respirationsdepression, som kan fortsætte eller opstå igen i post-kirurgiperioden.

Administration af et CNS-depressivt middel, såsom benzodiazepin, i denne periode kan uforholdsmæssigt øge risikoen for respirationsdepression.

Indlægsseddel

- Pkt. 2

<Fortæl <altid> <det altid til> <lægen> <eller> <apotekspersonalet>, hvis <De> <du> <tager> <bruger> andre lægemidler, for nylig har <tager> <brugt> andre lægemidler eller planlægger at <tage> <bruge> andre lægemidler.>

Samtidig brug af opioider og lægemidler, der bruges til at behandle epilepsi, nervesmerter eller angst (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for opioid overdosis og respirationsdepression og kan være livstruende.

3) Oplysninger om amning

Produktresumé

- Pkt. 4.6

Følgende tekst (med fed skrift) foreslås tilføjet til afsnittet om amning i pkt. 4.6.

Piritramid er blevet identificeret i råmælken hos kvinder, der modtager piritramidbehandling, men i lav koncentration. Det er ukendt, om piritramid udskilles i modermælken. Da andre opioider er kendt for at blive udskilt i modermælken, kan en risiko for det ammede spædbarn dog ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med dipidolor skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i december 2025
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	25. januar 2026
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	26. marts 2026