

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 Diamorphin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der für Opioide verfügbaren Daten zum Risiko von Opioidgebrauchsstörungen aus der Literatur und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Diamorphin und Opioidgebrauchsstörungen zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Diamorphin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der für Opioide verfügbaren Daten zum Risiko schlafbezogener Atmungsstörungen für Opioide aus der Literatur und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Diamorphin und schlafbezogenen Atmungsstörungen zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Diamorphin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu den Risiken opioidinduzierter Endokrinopathien aus der Literatur und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Diamorphin und opioidinduzierten Endokrinopathien zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Diamorphin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der für Opioide verfügbaren Daten zu den Risiken durch Wechselwirkungen mit Gabapentinoiden und Anticholinergika aus der Literatur und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Diamorphin und Wechselwirkungen mit Gabapentinoiden und Anticholinergika zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Diamorphin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu den Risiken eines neonatalen Entzugssyndroms im Zusammenhang mit der Anwendung von Diamorphin während der Schwangerschaft aus der Literatur und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Diamorphin und einem neonatalen Entzugssyndrom zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Diamorphin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung 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 Diamorphin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Diamorphin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

NUR FÜR ARZNEIMITTEL MIT SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Art der Anwendung

[...]

Behandlungsziele und Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit [Arzneimittelname] sollte mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie einschließlich der Behandlungsdauer und der Behandlungsziele abgesprochen werden. Während der Behandlung sollte es einen häufigen Kontakt zwischen Arzt und Patienten geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierungen anzupassen. Wenn eine Therapie mit [Arzneimittelname] bei einem Patienten nicht mehr erforderlich ist, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugssymptomen vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.4).

- Abschnitt 4.4

Für die nachstehenden Empfehlungen sollten bestehende ähnliche Formulierungen in den betreffenden Warnhinweisen gegebenenfalls durch die folgenden fett hervorgehobenen und unterstrichenen Texte ersetzt werden.

Es sollten folgende Warnhinweise hinzugefügt werden:

FÜR ARZNEIMITTEL MIT SCHMERZINDIKATION (NOTFALL-SETTING):

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Toleranz, körperliche und psychische Abhängigkeit und Opioidgebrauchsstörung können sich bei wiederholter Verabreichung von Opioiden wie [Arzneimittelname] entwickeln. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von [Arzneimittelname] kann zu Überdosierungen und/oder zum Tod führen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister) von Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung), bei aktuellen Tabakkonsumenten oder bei Patienten mit einer persönlichen Vorgeschichte anderer psychischer Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angst- und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten erwogen werden.

FÜR ARZNEIMITTEL MIT SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Toleranz, körperliche und psychische Abhängigkeit und Opioidgebrauchsstörung können sich bei wiederholter Verabreichung von Opioiden wie [Arzneimittelname] entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von [Arzneimittelname] kann zu Überdosierungen und/oder zum Tod führen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister) von Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung), bei aktuellen Tabakkonsumenten oder bei Patienten mit einer persönlichen Vorgeschichte anderer psychischer Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angst- und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit [Arzneimittelname] und während der Behandlung sollten mit den Patienten die Behandlungsziele und ein Plan zum Absetzen der Behandlung abgesprochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten müssen auf Anzeichen von Suchtverhalten (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten) überwacht werden. Dies schließt eine Überprüfung gleichzeitig angewendeter Opioid- und psychoaktiver Arzneimittel (wie Benzodiazepine) ein. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten erwogen werden.

FÜR ALLE ARZNEIMITTEL:

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioid- können schlafbezogene Atmungsstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden erhöht das Risiko für eine zentrale Schlafapnoe in dosisabhängiger Weise. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe ist eine Reduzierung der Opioidgesamtdosis in Erwägung zu ziehen.

NUR FÜR ARZNEIMITTEL MIT SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Endokrine Wirkungen

Opioid- wie Diamorphin können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse oder die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen, insbesondere nach Langzeitanwendung. Zu den Veränderungen, die beobachtet werden können, gehören ein Anstieg des Prolactinspiegels im Serum und eine Abnahme des Hydrocortison- und Testosteronspiegels im Plasma. Aufgrund dieser hormonellen Veränderungen können sich klinische Anzeichen und Symptome manifestieren. Wenn eine endokrine Wirkung, wie z. B. Hyperprolaktinämie oder Nebenniereninsuffizienz, vermutet wird, werden geeignete Laboruntersuchungen empfohlen, und eine Anpassung der Behandlung mit [Arzneimittelname] kann in Erwägung gezogen werden.

- Abschnitt 4.5

Wechselwirkungen sollten wie folgt hinzugefügt werden:

FÜR ALLE ARZNEIMITTEL:

Die gleichzeitige Anwendung von [Arzneimittelname] mit Gabapentinoiden (Gabapentin und

Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.

Streichung des bestehenden Wortlauts in Abschnitt 4.5 über die Wechselwirkung mit Anticholinergika, falls vorhanden, z. B.: *~~Die Verabreichung von Mitteln mit antimuskarinischen Wirkungen (Atropin und synthetische Anticholinergika) kann das Risiko einer schweren Obstipation und/oder Harnretention erhöhen.~~* mit folgender Änderung/Ergänzung:

Die gleichzeitige Verabreichung von [Arzneimittelname] mit Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinerger Aktivität (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxanzien, Arzneimittel zur Behandlung von Parkinson) kann zu einem erhöhten Auftreten anticholinerger Nebenwirkungen führen.

- Abschnitt 4.6

Die Empfehlungen zur Anwendung während der Schwangerschaft sollten wie folgt geändert werden:

Für die nachstehenden Empfehlungen sollte eine bestehende ähnliche Formulierung in den betreffenden Warnhinweisen gegebenenfalls durch den folgenden fett hervorgehobenen und unterstrichenen Text ersetzt werden.

[NUR FÜR ARZNEIMITTEL MIT SUBSTITUTIONSINDIKATION:](#)

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft Opioidanalgetika erhalten haben, sind auf Anzeichen für neonatales Entzugssyndrom (Abstinenzsyndrom) zu überwachen. Die Behandlung kann die Gabe eines Opioids und unterstützende Behandlung umfassen.

- Abschnitt 4.8

[NUR FÜR ARZNEIMITTEL MIT SCHMERZINDIKATION \(NOTFALL-SETTING\):](#)

Die folgenden Informationen sollten unter der Tabelle mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Unterabschnitt c **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen** hinzugefügt werden:

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von [Arzneimittelname] kann zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen, auch bei therapeutischen Dosen. Das Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren, Dosierung und Dauer der Opioid-Behandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

- Abschnitt 2.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bestehende ähnliche Formulierungen sollten in den betreffenden Warnhinweisen gegebenenfalls durch die folgenden fett hervorgehobenen und unterstrichenen Texte ersetzt werden.

[FÜR ARZNEIMITTEL MIT SCHMERZINDIKATION \(NOTFALL-SETTING\)](#)

Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht

Dieses Arzneimittel enthält Diamorphin, bei dem es sich um ein Opioid handelt. Es kann zu Abhängigkeit und/oder Sucht führen.

Dieses Arzneimittel enthält Diamorphin, bei dem es sich um ein Opioid-Arzneimittel handelt. Die wiederholte Anwendung von Opioiden kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam ist (d. h., Sie gewöhnen sich an das Arzneimittel, was als Toleranz bezeichnet wird). Die wiederholte Anwendung von [Arzneimittelname] kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was wiederum zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann. Das Risiko für solche Nebenwirkungen kann mit höherer Dosis und längerer Anwendungsdauer zunehmen.

Abhängigkeit oder Sucht können dazu führen, dass Sie das Gefühl haben, nicht mehr die Kontrolle darüber zu besitzen, wie viel Arzneimittel Sie anwenden müssen oder wie oft die Anwendung erfolgen muss.

Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Möglicherweise besteht bei Ihnen ein höheres Risiko, von [Arzneimittelname] abhängig zu werden oder eine Sucht nach [Arzneimittelname] zu entwickeln, wenn:

- Sie oder eine Person Ihrer Familie schon einmal Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbräuchlich angewendet haben oder davon abhängig waren („Sucht“).**
- Sie Raucher sind.**
- Sie schon einmal Probleme mit Ihrer Stimmung (Depression, Angst oder eine Persönlichkeitsstörung) hatten oder von einem Psychiater wegen anderer psychischer Erkrankungen behandelt wurden.**

Wenn Sie während der Anwendung von [Arzneimittelname] eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies darauf hindeuten, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind:

- Sie müssen dieses Arzneimittel länger anwenden, als Ihnen von Ihrem Arzt empfohlen wurde.**
- Sie müssen mehr als die empfohlene Dosis anwenden.**
- Möglicherweise haben Sie das Gefühl, dass Sie Ihr Arzneimittel weiterhin anwenden müssen, auch wenn es nicht hilft, Ihre Schmerzen zu lindern.**
- Sie wenden dieses Arzneimittel aus anderen als den Gründen an, wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B., „um ruhig zu bleiben“ oder „um schlafen zu können“.**
- Sie haben wiederholt erfolglos versucht, die Anwendung dieses Arzneimittels aufzugeben oder zu kontrollieren.**
- Wenn Sie die Anwendung dieses Arzneimittels abbrechen, fühlen Sie sich unwohl und fühlen sich besser, wenn Sie dieses Arzneimittel erneut anwenden („Entzugssymptome“).**

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um den besten Behandlungsweg für Sie zu besprechen, einschließlich der Frage, wann es angezeigt ist, die Behandlung abzubrechen, und wie die Behandlung sicher beendet werden kann (siehe Abschnitt 3 unter „Wenn Sie die Anwendung von [Arzneimittelname] abbrechen“).

FÜR ARZNEIMITTEL MIT SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht

Dieses Arzneimittel enthält Diamorphin, bei dem es sich um ein Opioid handelt. Es kann zu Abhängigkeit und/oder Sucht führen.

Dieses Arzneimittel enthält Diamorphin, bei dem es sich um ein Opioid-Arzneimittel handelt. Die wiederholte Anwendung von Opioiden kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam ist (d. h., Sie gewöhnen sich an das Arzneimittel, was als Toleranz bezeichnet wird). Die wiederholte Anwendung von [Arzneimittelname] kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was wiederum zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann.

Abhängigkeit oder Sucht können dazu führen, dass Sie das Gefühl haben, nicht mehr die Kontrolle darüber zu besitzen, wie viel Arzneimittel Sie anwenden müssen oder wie oft die Anwendung erfolgen muss.

Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Möglicherweise besteht bei Ihnen ein höheres Risiko, von [Arzneimittelname] abhängig zu werden oder eine Sucht nach [Arzneimittelname] zu entwickeln, wenn:

- Sie oder eine Person Ihrer Familie schon einmal Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbräuchlich angewendet haben oder davon abhängig waren („Sucht“).
- Sie Raucher sind.
- Sie schon einmal Probleme mit Ihrer Stimmung (Depression, Angst oder eine Persönlichkeitsstörung) hatten oder von einem Psychiater wegen anderer psychischer Erkrankungen behandelt wurden.

Wenn Sie während der Anwendung von [Arzneimittelname] eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies darauf hindeuten, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind:

- Sie müssen dieses Arzneimittel länger anwenden, als Ihnen von Ihrem Arzt empfohlen wurde.
- Sie müssen mehr als die empfohlene Dosis anwenden.
- Sie wenden dieses Arzneimittel aus anderen als den Gründen an, wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B., „um ruhig zu bleiben“ oder „um schlafen zu können“.
- Sie haben wiederholt erfolglos versucht, die Anwendung dieses Arzneimittels aufzugeben oder zu kontrollieren.
- Wenn Sie die Anwendung dieses Arzneimittels abbrechen, fühlen Sie sich unwohl und fühlen sich besser, wenn Sie dieses Arzneimittel erneut anwenden („Entzugsserscheinungen“).

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um den besten Behandlungsweg für Sie zu besprechen, einschließlich der Frage, wann es angezeigt ist, die Behandlung abzubrechen, und wie die Behandlung sicher beendet werden kann (siehe Abschnitt 3 unter „Wenn Sie die Anwendung von [Arzneimittelname] abbrechen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

FÜR ALLE ARZNEIMITTEL:

Schlafbezogene Atmungsstörungen

[Arzneimittelname] kann schlafbezogene Atmungsstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt im Blut) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafs, nächtliches Aufwachen aufgrund von Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt kann eine Dosisreduzierung in Erwägung ziehen.

NUR FÜR ARZNEIMITTEL MIT SUBSTITUTIONSINDIKATION:

[Arzneimittelname] kann, wie andere Opiode, die normale Produktion von Hormonen im Körper, wie z. B. Hydrocortison, Prolactin oder Sexualhormone, beeinträchtigen, insbesondere wenn Sie [Arzneimittelname] über lange Zeiträume angewendet haben. Zu den Wirkungen dieser hormonellen Veränderungen können Übelkeit oder Erbrechen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Schwäche, Schwindelgefühl, niedriger Blutdruck, Unfruchtbarkeit oder verminderte Libido gehören. Darüber hinaus können bei weiblichen Patienten Veränderungen des Menstruationszyklus auftreten, während bei männlichen Patienten Impotenz oder eine Vergrößerung der Brust auftreten können. Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Anwendung von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

FÜR ALLE ARZNEIMITTEL:

Falls nicht bereits in der aktuellen Packungsbeilage enthalten, sollten die folgenden anderen Arzneimittel hinzugefügt/geändert werden:

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Folgendes eingenommen/angewendet haben oder einnehmen/anwenden:

- Gabapentin oder Pregabalin zur Behandlung von Epilepsie oder Schmerzen aufgrund von Nervenproblemen (neuropathischen Schmerzen).

[...]

- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen;

- Arzneimittel zur Behandlung von Allergien, Reisekrankheit oder Übelkeit (Antihistaminika oder Antiemetika);

- Arzneimittel zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen (Antipsychotika oder Neuroleptika);

- Muskelrelaxanzien;

- Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit;

Schwangerschaft <und Stillzeit>

Für die nachstehenden Empfehlungen sollten bestehende ähnliche Formulierungen in den betreffenden Warnhinweisen gegebenenfalls durch den folgenden fett hervorgehobenen und unterstrichenen Text ersetzt werden.

NUR FÜR ARZNEIMITTEL MIT SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Wenn [Arzneimittelname] während der Schwangerschaft angewendet wird, besteht das Risiko, dass bei dem neugeborenen Kind Arzneimittelentzugssymptome (Abstinenzsymptome) auftreten (wie Schreien in hoher Tonlage, Reizbarkeit und Zittern), die von einem Arzt behandelt werden sollten.

- Abschnitt 3

Wie ist [Arzneimittelname] anzuwenden?

NUR FÜR ARZNEIMITTEL MIT SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, was Sie von der Anwendung von [Arzneimittelname] erwarten können.

wann und wie lange Sie das Arzneimittel anwenden müssen, wann Sie Ihren Arzt kontaktieren müssen und wann Sie die Anwendung abbrechen müssen (siehe auch unter „Wenn Sie die Anwendung von [Arzneimittelname] abbrechen“).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	7. September 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. November 2025