

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de
la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la diamorphine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles issues de la littérature sur le risque de troubles liés à l'utilisation d'opioïdes et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la diamorphine et les troubles liés à l'utilisation d'opioïdes est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion selon laquelle les informations sur les produits contenant de la diamorphine doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles issues de la littérature sur le risque de troubles respiratoires liés au sommeil induits par les opioïdes et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la diamorphine et les troubles respiratoires liés au sommeil est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion selon laquelle les informations sur les produits contenant de la diamorphine doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles issues de la littérature sur les risques d'endocrinopathies induites par les opioïdes et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la diamorphine et les endocrinopathies induites par les opioïdes est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion selon laquelle les informations sur les produits contenant de la diamorphine doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles issues de la littérature sur les risques associés aux interactions avec les gabapentinoïdes et les anticholinergiques pour les opioïdes et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la diamorphine et les interactions avec les gabapentinoïdes et les anticholinergiques est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion selon laquelle les informations sur les produits contenant de la diamorphine doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles issues de la littérature sur les risques de syndrome de sevrage néonatal associés à l'utilisation de la diamorphine pendant la grossesse et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre la diamorphine et le syndrome de sevrage néonatal est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion selon laquelle les informations sur les produits contenant de la diamorphine doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions scientifiques et les motifs de recommandation formulés par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la diamorphine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la diamorphine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.2

POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DE SUBSTITUTION UNIQUEMENT:

Mode d'administration

[...]

Objectifs et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par [nom du produit], une stratégie thérapeutique comprenant la durée du traitement et les objectifs du traitement doit être convenue avec le patient. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt du traitement et d'ajuster les posologies si nécessaire. Lorsqu'un patient ne requiert plus de traitement par [nom du produit], il est conseillé de réduire la dose progressivement pour prévenir les symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4).

- Rubrique 4.4

Pour les recommandations ci-dessous, les libellés similaires existants sur les mises en garde concernées doivent être remplacés par les textes suivants, mis en évidence en gras et soulignés le cas échéant.

Les mises en garde ci-dessous doivent être ajoutées comme suit:

POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DANS LE TRAITEMENT DE L'ADOULEUR (CONTEXTE D'URGENCE):

Trouble lié à l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

Une tolérance, une dépendance physique et psychologique et un trouble liés à l'usage d'opioïdes (TUO) peuvent se développer en cas d'administration répétée d'opioïdes tels que [nom du produit]. Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de [nom du produit] peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un s TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratie) de troubles liés à la consommation de substances (y compris les troubles liés à la consommation d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de santé mentale (par exemple dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, une consultation avec un spécialiste des addictions doit être envisagée.

POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DE SUBSTITUTION:

Trouble lié à l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

Une tolérance, une dépendance physique et psychologique et un trouble liés à l'usage d'opioïdes (TUO) peuvent se développer en cas d'administration répétée d'opioïdes tels que

[nom du produit]. L'abus ou le mésusage intentionnel de [nom du produit] peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de présenter un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles liés à la consommation de substances (y compris les troubles liés à la consommation d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de santé mentale (par exemple dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par [nom du produit] et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2).

Les patients devront faire l'objet d'une surveillance pour détecter les signes de consommation excessive de médicaments (par exemple, demandes de renouvellements trop précoces). Cela inclut la revue des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, une consultation avec un spécialiste des addictions doit être envisagée.

[POUR TOUS LES PRODUITS:](#)

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de façon dose-dépendante. Chez les patients présentant une ACS, envisager une diminution de la dose totale d'opioïdes.

[POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DE SUBSTITUTION UNIQUEMENT:](#)

Effets sur le système endocrinien

Des opioïdes tels que la diamorphine peuvent influencer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou l'axe gonadique, en particulier après une utilisation prolongée. Parmi les changements qui peuvent être observés, on peut citer une augmentation de la prolactine sérique et une diminution des concentrations plasmatiques du cortisol et de la testostérone. Ces changements hormonaux peuvent entraîner des signes et symptômes cliniques. Si un effet endocrinien tel que l'hyperprolactinémie ou l'insuffisance surrénalienn est suspecté, des analyses biologiques appropriées sont recommandées, et une adaptation du traitement par <nom du produit> peut être envisagée.

- Rubrique 4.5

Les interactions doivent être ajoutées comme suit:

[POUR TOUS LES PRODUITS:](#)

L'utilisation concomitante de <produit> avec des gabapentinoïdes (la gabapentine et la prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès.

Suppression de toute formulation existante dans la rubrique 4.5 concernant l'interaction avec les anticholinergiques, le cas échéant, par exemple: *L'administration de substances ayant des effets antimuscariniques (atropine et anticholinergiques synthétiques) peut augmenter le risque de constipation sévère et/ou de rétention urinaire;* avec remplacement/ajout par le texte suivant:

L'administration concomitante de [nom du produit] avec des anticholinergiques ou des médicaments ayant une activité anticholinergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antipsychotiques, myorelaxants, médicaments antiparkinsoniens) peut entraîner une augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

- Rubrique 4.6

Les recommandations relatives à l'utilisation pendant la grossesse doivent être modifiées comme suit:

Pour les recommandations ci-dessous, le libellé similaire existant sur les mises en garde concernées doit être remplacé par le texte suivant, mis en évidence en gras et souligné le cas échéant.

[POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DE SUBSTITUTION UNIQUEMENT:](#)

Les nouveau-nés dont les mères ont reçu des antalgiques opioïdes en cours de grossesse doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter les signes de syndrome de sevrage (abstinence) néonatal. Le traitement peut inclure l'utilisation d'un opioïde et des soins de soutien.

- Rubrique 4.8

[POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DE LA DOULEUR \(CONTEXTE D'URGENCE\) UNIQUEMENT:](#)

Les informations suivantes doivent être ajoutées sous le tableau relatif aux effets indésirables sous la sous-rubrique c. **Description de certains effets indésirables:**

Dépendance aux médicaments (Pharmacodépendance)

L'utilisation répétée de [nom du produit] peut entraîner une dépendance aux médicaments, même à des doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).

Notice

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

Les libellés similaires existants sur les mises en garde concernées doivent être remplacés par les textes suivants mis en évidence en gras et soulignés le cas échéant.

[POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR \(CONTEXTE D'URGENCE\)](#)

Tolérance, dépendance et addiction

Ce médicament contient de la diamorphine, qui est un médicament opioïde. Il peut entraîner une dépendance et/ou une addiction.

Ce médicament contient de la diamorphine, qui est un médicament opioïde. L'utilisation répétée d'opioïdes peut entraîner une diminution de l'efficacité du médicament (vous vous y habituez, ce que l'on appelle la tolérance). L'utilisation répétée de [nom du produit] peut

également entraîner une dépendance, un abus et une addiction, qui peuvent aboutir à un surdosage mettant la vie en danger. Le risque de ces effets indésirables peut augmenter avec une dose plus élevée et une durée d'utilisation plus longue.

La dépendance ou l'addiction peut vous donner l'impression que vous ne contrôlez plus la quantité de médicament que vous devez prendre ou la fréquence à laquelle vous devez l'utiliser.

Le risque de développer une dépendance ou une addiction varie d'une personne à l'autre. Vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer une dépendance ou une addiction à la [nom du produit]:

- si vous ou un membre de votre famille avez déjà consommé de façon abusive de l'alcool ou avez été dépendant(e) à l'alcool, à des médicaments sur ordonnance ou à des substances illicites («addiction»);

- si vous fumez;

- si vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été traité(e) par un psychiatre pour d'autres troubles de la santé mentale.

Si vous remarquez l'un des signes suivants lors de la prise de [nom du produit], il pourrait s'agir d'un signe que vous avez développé une dépendance ou une addiction:

- vous avez besoin de prendre le médicament pendant une durée plus longue que celle indiquée par votre médecin;

- vous avez besoin de prendre une dose plus élevée que celle recommandée;vous pouvez avoir l'impression que vous devez continuer à prendre votre médicament, même s'il ne vous aide pas à soulager votre douleur;

- vous utilisez le médicament pour des raisons autres que celles qui vous ont été prescrites, par exemple «pour rester calme» ou «pour vous aider à dormir»;

- vous avez tenté à plusieurs reprises et sans succès d'arrêter ou de contrôler l'utilisation de ce médicament;

- lorsque vous arrêtez de prendre le médicament, vous vous sentez mal, et vous vous sentez mieux lorsque vous reprenez le médicament («effets de sevrage»).

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin pour discuter de la meilleure voie de traitement pour vous, y compris le moment opportun pour arrêter et la façon d'arrêter en toute sécurité (voir rubrique 3, «Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]»).

POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DE SUBSTITUTION:

Tolérance, dépendance et addiction

Ce médicament contient de la diamorphine, qui est un médicament opioïde. Il peut entraîner une dépendance et/ou une addiction.

Ce médicament contient de la diamorphine, qui est un médicament opioïde. L'utilisation répétée d'opioïdes peut entraîner une diminution de l'efficacité du médicament (vous vous y habituez, ce que l'on appelle la tolérance). L'utilisation répétée de [nom du produit] peut également entraîner une dépendance, un abus et une addiction, qui peuvent aboutir à un surdosage mettant la vie en danger.

La dépendance ou l'addiction peut vous donner l'impression que vous ne contrôlez plus la quantité de médicament que vous devez prendre ou la fréquence à laquelle vous devez l'utiliser.

Le risque de développer une dépendance ou une addiction varie d'une personne à l'autre. Vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer une dépendance ou une addiction à la [nom du produit]:

- si vous ou un membre de votre famille avez déjà consommé de façon abusive de l'alcool ou avez été dépendant(e) à l'alcool, à des médicaments sur ordonnance ou à des substances illicites («addiction»);

- si vous fumez;

- si vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été traité(e) par un psychiatre pour d'autres troubles de la santé mentale.

Si vous remarquez l'un des signes suivants lors de la prise de [nom du produit], il pourrait s'agir d'un signe que vous avez développé une dépendance ou une addiction:

- vous avez besoin de prendre le médicament pendant une durée plus longue que celle indiquée par votre médecin;

- vous avez besoin de prendre une dose plus élevée que celle recommandée; vous utilisez le médicament pour des raisons autres que celles qui vous ont été prescrites, par exemple «pour rester calme» ou «pour vous aider à dormir»;

- vous avez tenté à plusieurs reprises et sans succès d'arrêter ou de contrôler l'utilisation de ce médicament;

- Lorsque vous arrêtez de prendre le médicament, vous vous sentez mal, et vous vous sentez mieux lorsque vous reprenez le médicament («effets de sevrage»).

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin pour discuter de la meilleure voie de traitement pour vous, y compris le moment opportun pour arrêter et la façon d'arrêter en toute sécurité (voir rubrique 3, «Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]»).

Avertissements et précautions

POUR TOUS LES PRODUITS:

Troubles respiratoires liés au sommeil

[Nom du produit] peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que l'apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et l'hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes peuvent inclure des pauses respiratoires pendant le sommeil, des réveils nocturnes en raison d'une sensation de manque d'air, des difficultés à maintenir l'état de sommeil ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une autre personne observez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose peut être envisagée par votre médecin.

POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DE SUBSTITUTION UNIQUEMENT:

<Nom du produit>, comme d'autres opioïdes, peut affecter la production normale d'hormones dans le corps, telles que le cortisol, la prolactine ou les hormones sexuelles, en particulier si vous avez utilisé <nom du produit> pendant de longues périodes. Les effets de ces modifications hormonales peuvent inclure une sensation de malaise ou d'être malade (y compris des vomissements), une perte d'appétit, de la fatigue, une faiblesse, des vertiges, une faible tension artérielle, une infertilité ou une diminution de la libido. En outre, les patientes peuvent connaître des changements dans le cycle menstruel, tandis que les patients peuvent présenter une impuissance ou une augmentation de la taille des seins. Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin.

Autres médicaments et [nom du produit]

POUR TOUS LES PRODUITS:

Dans le cas où ils ne sont pas déjà inclus dans la notice actuelle, les médicaments suivants doivent être ajoutés/modifiés:

Adressez-vous à votre médecin si vous avez pris ou prenez les médicaments suivants :

- la gabapentine ou la prégabaline pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs dues à des problèmes nerveux (douleurs neuropathiques)

[...]

- médicaments pour le traitement de la dépression;

- médicaments utilisés pour traiter des allergies, le mal des transports ou des nausées (antihistaminiques ou antiémétiques);

- médicaments pour le traitement des troubles psychiatriques (antipsychotiques ou neuroleptiques);

- relaxants musculaires (myorelaxants);

- médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson;

Grossesse <et allaitement>

Pour les recommandations ci-dessous, le libellé similaire existant sur les mises en garde concernées doit être remplacé par le texte suivant, mis en évidence en gras et souligné le cas échéant.

POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DE SUBSTITUTION UNIQUEMENT:

Si <nom du produit> est utilisé pendant la grossesse, il existe un risque que le nouveau-né présente des symptômes de sevrage (abstinence) (tels que pleurs aigus, irritabilité et tremblements) qui doivent être traités par un médecin.

- Section 3.

Comment utiliser <nom du produit>?

POUR LES PRODUITS PRÉSENTANT UNE INDICATION DE SUBSTITUTION UNIQUEMENT:

Avant de commencer le traitement et à régulièrement pendant le traitement, votre médecin discutera avec vous de ce que vous pouvez attendre de l'utilisation de [nom du produit], du moment où vous devez l'utiliser et de la durée du traitement, du moment auquel vous devez contacter votre médecin et du moment où vous devez l'arrêter (voir également, «Si vous arrêtez de prendre [nom du produit]»).

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh	Réunion du CMDh de juillet 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes	7 septembre 2025
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché)	6 novembre 2025