

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in
commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per diamorfina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sul rischio, per gli oppioidi, di disturbi da uso di oppioidi e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra diamorfina e disturbi da uso di oppioidi sia quanto meno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti diamorfina debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sul rischio, per gli oppioidi, di disturbi della respirazione correlati al sonno e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra diamorfina e disturbi della respirazione correlati al sonno sia quanto meno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti diamorfina debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sui rischi di endocrinopatie indotte da oppioidi e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra diamorfina ed endocrinopatie indotte da oppioidi sia quanto meno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti diamorfina debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sui rischi associati alle interazioni con gabapentinoidi e anticolinergici, per gli oppioidi, e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra diamorfina e interazioni con gabapentinoidi e anticolinergici sia quanto meno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti diamorfina debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sui rischi di sindrome da astinenza nel neonato associata all'uso di diamorfina durante la gravidanza e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra diamorfina e sindrome da astinenza nel neonato sia quanto meno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti diamorfina debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su diamorfina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> diamorfina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni del prodotto <del medicinale autorizzato>
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni del prodotto (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

SOLO PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA:

Modo di somministrazione

[...]

Obiettivi e interruzione del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con [denominazione del medicinale], deve essere concordata insieme al paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso. Durante il trattamento, deve essere previsto un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. Quando un paziente non necessita più della terapia con [denominazione del medicinale], può essere consigliabile ridurre la dose gradualmente per prevenire i sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.4

Per le raccomandazioni che seguono, le diciture simili esistenti sulle avvertenze interessate devono essere sostituite dai seguenti testi, evidenziati in grassetto e sottolineati a seconda dei casi.

Le avvertenze devono essere aggiunte come segue:

PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE (CONTESTO DI EMERGENZA):

Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Con la somministrazione ripetuta di oppioidi come [denominazione del medicinale] possono svilupparsi tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (*opioid use disorder*, OUD). Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di [denominazione del medicinale] può portare a un sovradosaggio e/o al decesso. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei fumatori o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione il consulto con uno specialista delle dipendenze.

PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA:

Disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Con la somministrazione ripetuta di oppioidi come [denominazione del medicinale] possono svilupparsi tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (*opioid use disorder*, OUD). L'abuso o l'uso improprio intenzionale di [denominazione del medicinale] può portare a un sovradosaggio e/o al decesso. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei

pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), nei fumatori o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con [denominazione del medicinale] e durante il trattamento, devono essere concordati con il paziente gli obiettivi e un piano di sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti dovranno essere monitorati al fine di rilevare eventuali segni di comportamento di ricerca di sostanza d'abuso (ad esempio, richieste troppo precoci di nuove prescrizioni). Ciò include la revisione degli oppioidi e dei farmaci psicoattivi concomitanti (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione il consulto con uno specialista delle dipendenze.

PER TUTTI I MEDICINALI:

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui l'apnea centrale nel sonno (*central sleep apnoea*, CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che manifestano CSA, deve essere considerata la possibilità di ridurre la posologia totale degli oppioidi.

SOLO PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA:

Effetti endocrini

Gli oppioidi come di morfina possono influire sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene o ipotalamo-ipofisi-gonadi, in particolare dopo l'uso prolungato. Le alterazioni osservabili comprendono un aumento della prolattina sierica e diminuzioni di cortisolo e testosterone nel plasma. Da queste alterazioni ormonali possono manifestarsi segni e sintomi clinici. Se si sospetta un effetto endocrino, come iperprolattinemia o insufficienza surrenalica, si raccomandano analisi di laboratorio appropriate e può essere preso in considerazione un adeguamento del trattamento con <denominazione del medicinale>.

- Paragrafo 4.5

Le interazioni devono essere aggiunte come segue:

PER TUTTI I MEDICINALI:

L'uso concomitante di <medicinale> con gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può causare depressione respiratoria, ipotensione, sedazione profonda, coma o decesso.

Eliminazione dell'eventuale dicitura esistente al paragrafo 4.5 sull'interazione con anticolinergici, ad esempio: *La somministrazione di agenti con effetti antimuscarinici (atropina e anticolinergici sintetici) può aumentare il rischio di stipsi severa e/o ritenzione urinaria.* con la seguente modifica/aggiunta:

La somministrazione concomitante di [denominazione del medicinale] con anticolinergici o medicinali con attività anticolinergica (ad esempio antidepressivi triciclici, antistaminici, antipsicotici, miorilassanti, farmaci antiparkinsoniani) può provocare un aumento degli effetti

avversi anticolinergici.

- Paragrafo 4.6

Le raccomandazioni per l'uso in gravidanza devono essere modificate come segue:

Per le raccomandazioni che seguono, la dicitura simile esistente sulle avvertenze interessate deve essere sostituita dal seguente testo, evidenziato in grassetto e sottolineato a seconda dei casi.

SOLO PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA:

I neonati le cui madri hanno ricevuto analgesici oppioidi durante la gravidanza devono essere monitorati per i segni di sindrome da sospensione (astinenza) nel neonato. Il trattamento può includere oppioidi e cure di supporto.

- Paragrafo 4.8

SOLO PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE (NEL CONTESTO DI EMERGENZA):

Le informazioni seguenti devono essere aggiunte dopo la tabella delle reazioni avverse al sottoparagrafo c. **Descrizione di reazioni avverse selezionate:**

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2.

Avvertenze e precauzioni

Le diciture simili esistenti sulle avvertenze interessate devono essere sostituite dai seguenti testi, evidenziati in grassetto e sottolineati a seconda dei casi.

PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE (CONTESTO DI EMERGENZA)

Tolleranza, dipendenza fisica e psicologica

Questo medicinale contiene diamorfina, un oppioide. Può causare dipendenza fisica e/o psicologica.

Questo medicinale contiene diamorfina, un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di oppioidi può rendere il medicinale meno efficace (ci si abitua ad esso, un fenomeno noto come tolleranza). L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può anche portare a dipendenza fisica, psicologica e abuso, che possono provocare un sovradosaggio potenzialmente fatale. Il rischio di questi effetti indesiderati può aumentare con una dose più elevata e una durata d'uso prolungata.

La dipendenza fisica o psicologica può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale necessario o della frequenza con cui deve usarlo.

Il rischio di sviluppare dipendenza fisica o psicologica varia da persona a persona. Potrebbe avere un rischio maggiore di diventare dipendente da [denominazione del medicinale] se:

- lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali ("dipendenza");
- lei è un fumatore;
- lei ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali.

La comparsa di uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'uso di [denominazione del medicinale] potrebbe essere un segno di dipendenza fisica o psicologica:

- ha la necessità di usare il medicinale per un periodo più lungo di quello indicato dal medico;
- ha la necessità di usare una dose superiore a quella raccomandata;
- potrebbe avvertire la necessità di continuare a usare il medicinale, anche se non aiuta ad alleviare il dolore;
- usa il medicinale per ragioni diverse da quelle prescritte, ad esempio «per restare calmo» o «per favorire il sonno»;
- ha tentato più volte di interrompere o di controllare l'uso del medicinale, senza successo;
- quando interrompe il trattamento con il medicinale si sente male e quando riprende a usarlo si sente meglio («effetti da astinenza»).

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per discutere il migliore percorso terapeutico per lei, compresi i casi in cui è opportuno interrompere il trattamento e come interromperlo in modo sicuro (vedere paragrafo 3 Se interrompe il trattamento con [denominazione del medicinale]).

PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA:

Tolleranza, dipendenza fisica e psicologica

Questo medicinale contiene diamorfina, un oppioide. Può causare dipendenza.

Questo medicinale contiene diamorfina, un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di oppioidi può rendere il medicinale meno efficace (ci si abitua ad esso, un fenomeno noto come tolleranza). L'uso ripetuto di [denominazione del medicinale] può anche portare a dipendenza fisica, psicologica e abuso, che possono provocare un sovradosaggio potenzialmente fatale.

La dipendenza fisica o psicologica può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale necessario o della frequenza con cui deve usarlo.

Il rischio di sviluppare dipendenza fisica o psicologica varia da persona a persona. Potrebbe avere un rischio maggiore di diventare dipendente da [denominazione del medicinale] se:

- lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali ("dipendenza");
- lei è un fumatore;
- lei ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali.

La comparsa di uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'uso di [denominazione del medicinale] potrebbe essere un segno di dipendenza fisica o psicologica:

- ha la necessità di usare il medicinale per un periodo più lungo di quello indicato dal medico;

- **ha la necessità di usare una dose superiore a quella raccomandata;**
- **usa il medicinale per ragioni diverse da quelle prescritte, ad esempio «per restare calmo» o «per favorire il sonno»;**
- **ha tentato più volte di interrompere o di controllare l'uso del medicinale, senza successo;**
- **quando interrompe il trattamento con il medicinale si sente male e quando riprende a usarlo si sente meglio («effetti da astinenza»).**

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per discutere il migliore percorso terapeutico per lei, compresi i casi in cui è opportuno interrompere il trattamento e come interromperlo in modo sicuro (vedere paragrafo 3 Se interrompe il trattamento con [denominazione del medicinale]).

Avvertenze e precauzioni

PER TUTTI I MEDICINALI:

Disturbi della respirazione correlati al sonno

[Denominazione del medicinale] può causare disturbi della respirazione correlati al sonno, quali apnea del sonno (pause respiratorie durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (basso livello di ossigeno nel sangue). I sintomi possono includere pause respiratorie durante il sonno, risvegli notturni dovuti a respiro affannoso, difficoltà a mantenere il sonno o sonnolenza eccessiva durante il giorno. Se lei o un'altra persona osserva questi sintomi, si rivolga al medico. Il medico può prendere in considerazione una riduzione della dose.

SOLO PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA:

<Denominazione del medicinale>, come altri oppioidi, può influenzare la normale produzione di ormoni nell'organismo quali cortisolo, prolattina o ormoni sessuali, in particolare se ha usato <denominazione del medicinale> per periodi prolungati. Gli effetti di queste alterazioni ormonali possono includere sensazione o stato di malessere (incluso vomito), perdita di appetito, stanchezza, debolezza, capogiro, pressione arteriosa bassa, infertilità o calo del desiderio sessuale. Inoltre, le pazienti di sesso femminile possono manifestare alterazioni del ciclo mestruale, mentre i pazienti di sesso maschile possono manifestare impotenza o ingrossamento del tessuto mammario. Se nota uno di questi segni, si rivolga al medico.

Altri medicinali e [denominazione del medicinale]

PER TUTTI I MEDICINALI:

Se non già inclusi nel foglio illustrativo attuale, devono essere aggiunti/modificati i seguenti altri medicinali:

Si rivolga al medico se ha assunto o sta assumendo:

- **Gabapentin o pregabalin per il trattamento dell'epilessia o del dolore dovuto a problemi ai nervi (dolore neuropatico).**

[...]

- **medicinali per il trattamento della depressione;**
- **medicinali usati per il trattamento di allergie, cinetosi o nausea (antistaminici o antiemetici);**
- **medicinali per il trattamento di disturbi psichiatrici (antipsicotici o neurolettici);**
- **rilassanti muscolari;**

- medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson:

Gravidanza <e allattamento>

Per le raccomandazioni che seguono, le diciture simili esistenti sulle avvertenze interessate devono essere sostituite dal seguente testo, evidenziato in grassetto e sottolineato a seconda dei casi.

SOLO PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA:

Se <denominazione del medicinale> è usato durante la gravidanza, esiste il rischio che il neonato presenti sintomi da sospensione (astinenza) da sostanza d'abuso (quali pianto acuto, irritabilità e tremore) che devono essere trattati da un medico.

- Paragrafo 3.

Come usare [denominazione del medicinale]

SOLO PER I MEDICINALI CON INDICAZIONE PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA:

Prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei cosa potrebbe aspettarsi dall'uso di [denominazione del medicinale], quando e per quanto tempo è necessario usarlo, quando rivolgersi al medico e quando è necessario interrompere il trattamento (vedere anche «Se interrompe il trattamento con [denominazione del medicinale]»).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l’attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di luglio 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 settembre 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio):	6 novembre 2025