

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor diamorfine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over het met opioïden gepaard gaande risico op opiaatgebruiksstoornissen en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen diamorfine en opiaatgebruiksstoornissen ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van middelen die diamorfine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over het met opioïden gepaard gaande risico op slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen diamorfine en slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van middelen die diamorfine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over het risico op opioïdgeïnduceerde endocrinopathieën en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen diamorfine en opioïdgeïnduceerde endocrinopathieën ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van middelen die diamorfine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over de risico's die verbonden zijn aan interacties tussen opioïden en gabapentinoïden en anticholinergica en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen diamorfine en interacties met gabapentinoïden en anticholinergica ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van middelen die diamorfine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over het met het gebruik van diamorfine tijdens de zwangerschap gepaard gaande risico op neonataal ontwenningsyndroom en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen diamorfine en neonataal ontwenningsyndroom ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van middelen die diamorfine bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor diamorfine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) diamorfine bevat(ten) ongewijzigd blijft, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal  
geregistreerde geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

## **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.2

### UITSLUITEND VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'SUBSTITUTIE':

Wijze van toediening

[...]

### **Doelen en stopzetting van de behandeling**

**Voor aanvang van de behandeling met [productnaam] dient in samenspraak met de patiënt een behandelingsstrategie – met inbegrip van de duur en de doelen van de behandeling – te worden overeengekomen. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting te overwegen en de dosering indien nodig aan te passen. Wanneer een patiënt niet langer met dit middel hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen (zie rubriek 4.4).**

- Rubriek 4.4

*Voor de onderstaande aanbevelingen dienen reeds bestaande soortgelijke bewoordingen in de desbetreffende waarschuwingen waar nodig te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte formuleringen.*

De volgende waarschuwingen dienen te worden toegevoegd:

### VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'PIJN' (NOODSITUATIE):

#### **Opiaatgebruiksstoornissen (misbruik en afhankelijkheid)**

**Bij herhaalde toediening van opioïden zoals [productnaam] kunnen tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornissen (opioid use disorders – OUD's) optreden. Een hogere dosering en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op OUD's verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [productnaam] kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van aandoeningen gerelateerd aan middelengebruik (waaronder alcoholgebruiksstoornis), huidige tabaksgebruikers of patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen) lopen een verhoogd risico op OUD's.**

**Voor patiënten met tekenen en symptomen van een OUD dient raadpleging van een verslavingsspecialist te worden overwogen.**

### VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'SUBSTITUTIE':

#### **Opiaatgebruiksstoornissen (misbruik en afhankelijkheid)**

**Bij herhaalde toediening van opioïden zoals [productnaam] kunnen tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornissen (opioid use disorders –**

**OAD's) optreden. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van [productnaam] kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van aandoeningen gerelateerd aan middelengebruik (waaronder alcoholgebruiksstoornis), huidige tabaksgebruikers of patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen) lopen een verhoogd risico op OAD's.**

**Voor aanvang van de behandeling met [productnaam] alsook tijdens de behandeling zelf dienen met de patiënt behandeldoelen te worden gesteld en een stopzettingsplan te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2).**

**Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. voortijdige aanvraag van herhaalrecepten). Dit omvat ook de beoordeling van gelijktijdig toegediende opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van een OAD dient raadpleging van een verslavingspecialist te worden overwogen.**

#### VOOR ALLE MIDDELEN:

##### **Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen**

**Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, zoals centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het verhoogde risico op CSA van opioïden is dosisafhankelijk. Overweeg bij patiënten die tekenen van CSA vertonen de totale opioïdedosering te verlagen.**

#### UITSLUITEND VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'SUBSTITUTIE':

##### **Endocriene effecten**

**Opioïden zoals diamorfine kunnen invloed uitoefenen op de hypothalamus-hypofyse-bijnieras of de hypothalamus-hypofyse-gonade-as, met name na langdurig gebruik. Tot de veranderingen die kunnen worden waargenomen behoren bijvoorbeeld een verhoogd prolactinegehalte in het serum en een afname van de hoeveelheid cortisol en testosteron in het plasma. Deze hormonale veranderingen kunnen zich uiten in klinische tekenen en symptomen. Bij een vermoeden van een endocrien effect zoals hyperprolactinemie of bijnierinsufficiëntie, wordt passend laboratoriumonderzoek aanbevolen en kan aanpassing van de behandeling met <productnaam> worden overwogen.**

- Rubriek 4.5

De volgende interacties moeten worden toegevoegd:

#### VOOR ALLE MIDDELEN:

**Gelijktijdig gebruik van dit middel en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot ademdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.**

Eventuele bestaande formuleringen in rubriek 4.5 over de interactie met anticholinergica moet worden geschrapt, bijvoorbeeld: *Toediening van middelen met een antimuscarinische werking (atropine en synthetische anticholinergica) kan het risico op ernstige constipatie en/of urineretentie vergroten.* De volgende wijziging/toevoeging moet worden aangebracht:

**Gelijktijdige toediening van dit middel en anticholinergica of geneesmiddelen met een anticholinerge werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminen, antipsychotica, spierverslappers, geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson) kan leiden tot versterkte anticholinerge bijwerkingen.**

- Rubriek 4.6

De aanbevelingen voor gebruik tijdens de zwangerschap dienen als volgt te worden gewijzigd:

*Voor de onderstaande aanbevelingen dienen reeds bestaande soortgelijke bewoordingen in de desbetreffende waarschuwingen waar nodig te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte formuleringen.*

UITSLUITEND VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'SUBSTITUTIE':

**Pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap opioïde analgetica gebruikte dienen te worden gecontroleerd op tekenen van neonataal ontwenningsyndroom. De behandeling kan bestaan uit een opioïde en ondersteunende zorg.**

- Rubriek 4.8

UITSLUITEND VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'PIJN' (NOODSITUATIE):

De volgende informatie dient te worden toegevoegd onder de tabel met bijwerkingen, in punt c).

**Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:**

**Drugsafhankelijkheid**

**Herhaald gebruik van [productnaam] kan zelfs bij therapeutische doses tot drugsafhankelijkheid leiden. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren naargelang van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).**

## **Bijsluiter**

- Rubriek 2.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

*Reeds bestaande soortgelijke bewoordingen in de desbetreffende waarschuwingen dienen waar nodig te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte formuleringen.*

VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'PIJN' (NOODSITUATIE):

**Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving**

|                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Dit geneesmiddel bevat diamorfine, een opiaat. Het kan afhankelijkheid en/of verslaving veroorzaken.</u></b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Dit geneesmiddel bevat diamorfine, een opiaat. Herhaald gebruik van opiaten kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder werkzaam wordt (u raakt eraan gewend; dit wordt ook wel 'tolerantie' genoemd). Herhaald gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, met levensbedreigende overdosering als mogelijk**

gevolg. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen bij een hogere dosering en een langer gebruik.

Door afhankelijkheid of verslaving kunt u het gevoel krijgen dat u niet meer weet hoeveel geneesmiddel u moet gebruiken of hoe vaak u het moet gebruiken.

Het risico om afhankelijk of verslaafd te worden varieert van persoon tot persoon. U loopt mogelijk een groter risico om afhankelijk te worden van [productnaam], of eraan verslaafd te raken, als:

- u of iemand in uw familie ooit misbruik heeft gemaakt of afhankelijk is geweest van alcohol, receptgeneesmiddelen of illegale drugs ('verslaving');
- u rookt;
- u ooit stemmingsproblemen heeft gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere psychische stoornissen door een psychiater bent behandeld.

Als u een van de volgende verschijnselen opmerkt tijdens het gebruik van [productnaam], kan dat betekenen dat u afhankelijk of verslaafd bent geraakt:

- U moet het geneesmiddel langer gebruiken dan uw arts u heeft geadviseerd.
- U moet meer gebruiken dan de aanbevolen dosis.
- U kunt het gevoel hebben dat u uw geneesmiddel moet blijven gebruiken, zelfs als dit uw pijn niet verlicht.
- U gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld om 'kalm te blijven' of om 'u te helpen slapen'.
- U heeft herhaalde, mislukte pogingen ondernomen om het gebruik van dit geneesmiddel stop te zetten of te beperken.
- Wanneer u stopt met het gebruik van het geneesmiddel, voelt u zich onwel, en u voelt zich beter wanneer u het geneesmiddel opnieuw gebruikt ('ontwenningssverschijnselen').

Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat het beste behandeltraject voor u is, waaronder het antwoord op de vragen wanneer u het beste kunt stoppen en hoe u dit veilig kunt doen (zie rubriek 3, 'Als u stopt met het gebruik van dit middel').

#### VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'SUBSTITUTIE':

##### Tolerantie, afhankelijkheid en verslaving

Dit geneesmiddel bevat diamorfine, een opiaat. Het kan afhankelijkheid en/of verslaving veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat diamorfine, een opiaat. Herhaald gebruik van opiaten kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder werkzaam wordt (u raakt eraan gewend; dit wordt ook wel 'tolerantie' genoemd). Herhaald gebruik van [productnaam] kan ook leiden tot afhankelijkheid, misbruik en verslaving, met levensbedreigende overdosering als mogelijk gevolg.

Door afhankelijkheid of verslaving kunt u het gevoel krijgen dat u niet meer weet hoeveel geneesmiddel u moet gebruiken of hoe vaak u het moet gebruiken.

Het risico om afhankelijk of verslaafd te worden varieert van persoon tot persoon. U loopt mogelijk een groter risico om afhankelijk te worden van [productnaam], of eraan verslaafd te raken, als:

**- u of iemand in uw familie ooit misbruik heeft gemaakt of afhankelijk is geweest van alcohol, receptgeneesmiddelen of illegale drugs ('verslaving');**

**- u rookt;**

**- u ooit stemmingsproblemen heeft gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of voor andere psychische stoornissen door een psychiater bent behandeld.**

**Als u een van de volgende verschijnselen opmerkt tijdens het gebruik van [productnaam], kan dat betekenen dat u afhankelijk of verslaafd bent geraakt:**

**- U moet het geneesmiddel langer gebruiken dan uw arts u heeft geadviseerd.**

**- U moet meer gebruiken dan de aanbevolen dosis.**

**- U gebruikt het geneesmiddel om andere redenen dan voorgeschreven, bijvoorbeeld om 'kalm te blijven' of om 'u te helpen slapen'.**

**- U heeft herhaalde, mislukte pogingen ondernomen om het gebruik van dit geneesmiddel stop te zetten of te beperken.**

**- Wanneer u stopt met het gebruik van het geneesmiddel, voelt u zich onwel, en u voelt zich beter wanneer u het geneesmiddel opnieuw gebruikt ('ontwenningverschijnselen').**

**Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts om te bespreken wat het beste behandeltraject voor u is, waaronder het antwoord op de vragen wanneer u het beste kunt stoppen en hoe u dit veilig kunt doen (zie rubriek 3, 'Als u stopt met het gebruik van dit middel').**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

VOOR ALLE MIDDELEN:

#### **Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen**

**[Productnaam] kan ademhalingsproblemen tijdens uw slaap veroorzaken, zoals adempauzes tijdens de slaap (slaapapneu) en een lage hoeveelheid zuurstof in het bloed (slaapgerelateerde hypoxemie). De verschijnselen kunnen onder andere bestaan uit adempauzes tijdens de slaap, 's nachts wakker worden door kortademigheid, moeite om door te slapen of overmatige slaperigheid overdag. Als u of iemand anders deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan overwegen de dosis te verlagen.**

UITSLUITEND VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'SUBSTITUTIE':

**Net als andere opiaten kan dit middel invloed uitoefenen op de normale aanmaak van hormonen in het lichaam, zoals cortisol, prolactine of geslachtshormonen. Dat geldt in het bijzonder bij langdurig gebruik van <productnaam>. Deze hormonale veranderingen kunnen zich onder meer uiten als misselijkheid (inclusief overgeven), een gebrek aan eetlust, vermoeidheid, zwakte, duizeligheid, een lage bloeddruk, onvruchtbaarheid of minder zin in seks. Daarnaast kunnen vrouwelijke patiënten ook veranderingen in hun menstruatiecyclus ervaren. Mannelijke patiënten kunnen last krijgen van impotentie of vergrote borsten. Als u een van deze verschijnselen opmerkt, neem dan contact op met uw arts.**

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

VOOR ALLE MIDDELEN:

Voor zover zij nog niet in de huidige bijsluiter zijn opgenomen, dienen de volgende geneesmiddelen te worden toegevoegd/gewijzigd:



Breng uw arts op de hoogte als u de volgende geneesmiddelen in het verleden heeft gebruikt of momenteel gebruikt:

- **gabapentine of pregabaline, voor de behandeling van epilepsie of pijn door zenuwproblemen (neuropathische pijn);**

[...]

- **geneesmiddelen voor de behandeling van depressie;**

- **geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van allergieën, reisziekte of misselijkheid (antihistaminen of anti-emetica);**

- **geneesmiddelen voor de behandeling van psychiatrische aandoeningen (antipsychotica of neuroleptica);**

- **spierverslappers;**

- **geneesmiddelen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson.**

Zwangerschap en borstvoeding

*Voor de onderstaande aanbevelingen dienen reeds bestaande soortgelijke bewoordingen in de desbetreffende waarschuwingen waar nodig te worden vervangen door de volgende vetgedrukte en onderstreepte formuleringen.*

UITSLUITEND VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'SUBSTITUTIE':

**Bij gebruik van dit middel tijdens de zwangerschap bestaat het risico dat het pasgeboren kind verschijnselen van ontwenning (onthouding) zal vertonen (zoals hoog huilen, prikkelbaarheid en trillen). Deze verschijnselen moeten door een arts worden behandeld.**

- Rubriek 3.

Hoe gebruikt u dit middel?

UITSLUITEND VOOR MIDDELEN MET DE INDICATIE 'SUBSTITUTIE':

**Voordat u start met de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling zal uw arts met u bespreken wat u kunt verwachten van het gebruik van [productnaam], wanneer en hoelang u het moet gebruiken, wanneer u contact moet opnemen met uw arts en wanneer u moet stoppen met het gebruik van het middel (zie ook 'Als u stopt met het gebruik van dit middel').**

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

|                                                                                                                                                     |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:                                                                                                             | juli 2025, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:                                              | 7 september 2025                     |
| Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 6 november 2025                      |