

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru diamorfină, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind riscul de tulburări asociat consumului de opioide și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că existența unei relații cauzale între diamorfină și tulburările asociate consumului de opioide reprezintă o posibilitate cel puțin rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin diamorfină trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind riscul de tulburări respiratorii asociate somnului pentru opioide și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între diamorfină și tulburările respiratorii asociate somnului reprezintă o posibilitate cel puțin rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin diamorfină trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind riscurile de endocrinopatii induse de opioide și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între diamorfină și endocrinopatiile induse de opioide reprezintă o posibilitate cel puțin rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin diamorfină trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind riscurile asociate interacțiunilor cu gabapentinoidele și anticolinergicele pentru opioide și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între diamorfină și interacțiunile cu gabapentinoide și anticolinergice reprezintă o posibilitate cel puțin rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin diamorfină trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile din literatura de specialitate privind riscurile sindromului de sevraj neonatal asociate cu utilizarea diamorfinei în timpul sarcinii și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între diamorfină și sindromul de sevraj neonatal reprezintă o posibilitate cel puțin rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin diamorfină trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru diamorfină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin diamorfină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.2

NUMAI PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE REFERITOARE LA SUBSTITUȚIE:

Mod de administrare

[...]

Obiectivele și întreruperea tratamentului

Înainte de începerea tratamentului cu [denumirea produsului], trebuie convenită împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata tratamentului și obiectivele tratamentului. În timpul tratamentului, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, pentru a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta dozele, dacă este necesar. Atunci când un pacient nu mai are nevoie de tratament cu [denumirea medicamentului], poate fi recomandabil să se reducă treptat doza pentru a preveni simptomele de sevraj (vezi punctul 4.4).

- Punctul 4.4

Pentru recomandările de mai jos, formulările similare existente în atenționările vizate trebuie înlocuite cu textele de mai jos, evidențiate cu caractere aldine și subliniate, după caz.

Trebuie adăugate atenționări, după cum urmează:

PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE DE DURERE (REGLAREA ÎN CAZ DE URGENTĂ):

Tulburare asociată consumului de opioide (abuz și dependență)

După administrarea repetată de opioide, cum ar fi [denumirea produsului], se pot dezvolta toleranță, dependență fizică și psihologică și tulburare asociată consumului de opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu medicamente opioide pot crește riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea greșită deliberată a [denumirea produsului] poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (inclusiv tulburarea asociată consumului de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări psihice (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie avută în vedere consultarea unui specialist în dependență.

PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE REFERITOARE LA SUBSTITUȚIE:

Tulburare asociată consumului de opioide (abuz și dependență)

După administrarea repetată de opioide, cum ar fi [denumirea produsului], se pot dezvolta toleranță, dependență fizică și psihologică și tulburare asociată consumului de opioide (TCO). Abuzul sau utilizarea greșită deliberată a [denumirea produsului] poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau

familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (inclusiv tulburarea asociată consumului de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări psihice (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de începerea tratamentului cu [denumirea produsului] și în timpul tratamentului, trebuie convenite cu pacientul obiectivele tratamentului și un plan de întrerupere (vezi pct. 4.2).

Pacienții vor avea nevoie de monitorizare pentru a observa semne ale comportamentului specific dependentilor de anumite substanțe (de exemplu, dacă solicită prea devreme rezerve noi). Aceasta include evaluarea medicamentelor opioide și a medicamentelor psihoactive administrate concomitent (cum ar fi benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie avută în vedere consultarea unui specialist în dependență.

[PENTRU TOATE PRODUSELE:](#)

Tulburări respiratorii în timpul somnului

Opioidele pot cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn de tip central (CSA) și hipoxemie legată de somn. Consumul de opioide crește riscul de CSA independent de doză. La pacienții care se confruntă cu CSA, luați în considerare reducerea dozei totale de opioide.

[NUMAI PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE REFERITOARE LA SUBSTITUȚIE:](#)

Efecte endocrine

Opioidele precum diamorfina pot influența axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală sau axa hipotalamo-hipofizo-gonadală, în special după utilizarea pe termen lung. Printre modificările care pot fi observate se numără creșterea nivelului seric de prolactină și scăderea nivelului plasmatic de cortizol și de testosteron. În urma acestor modificări hormonale, se pot manifesta semne și simptome clinice. Dacă se suspectează un efect endocrin, cum ar fi hiperprolactinemia sau insuficiența suprarenală, se recomandă efectuarea de teste de laborator adecvate și se poate avea în vedere ajustarea tratamentului cu <denumirea produsului>.

- Punctul 4.5

Trebuie adăugate interacțiuni după cum urmează:

[PENTRU TOATE PRODUSELE:](#)

Utilizarea concomitentă a <produsului> cu gabapentinoide (gabapentină și pregabalină) poate cauza detresă respiratorie, hipotensiune, sedare profundă, comă sau deces.

Eliminarea formulării existente la punctul 4.5 cu privire la interacțiunea cu anticolinergicele, dacă există, de exemplu: ~~Administrarea de agenți cu efecte antimuscarinice (atropină și anticolinergice de sinteză) poate crește riscul de constipație severă și/sau de retenție urinară;~~ cu următoarele modificări/completări:

Administrarea concomitentă de [denumirea medicamentului] cu anticolinergice sau cu medicamente cu activitate anticolinergică (de exemplu antidepressive triciclice,

antihistaminice, antipsihotice, relaxante musculare, medicamente anti-Parkinson) poate duce la creșterea efectelor adverse anticolinergice.

- Punctul 4.6

Recomandările pentru utilizarea în sarcină trebuie modificate după cum urmează:

Pentru recomandările de mai jos, formularea similară existentă în atenționările vizate trebuie înlocuită cu textul de mai jos, evidențiat cu caractere aldine și subliniat, după caz.

NUMAI PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE REFERITOARE LA SUBSTITUȚIE:

Nou-născuții ale căror mame au primit analgezice opioide în timpul sarcinii trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de sindrom de sevraj (abstinență) neonatal. Tratamentul poate include un opioid și tratament de susținere.

- Punctul 4.8

NUMAI PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE REFERITOARE LA DURERE (REGLARE DE URGENTĂ):

Următoarele informații trebuie adăugate sub tabelul cu reacțiile adverse la medicament de la subpunctul c. **Descrierea reacțiilor adverse selectate:**

Dependenta de medicamente

Utilizarea repetată a [denumirea produsului] poate duce la dependentă de medicament, chiar și în doze terapeutice. Riscul de dependentă de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doză și de durata tratamentului cu medicamente opioide (vezi pct. 4.4).

Prospect

- Punctul 2

Atenționări și precauții

Formulările similare existente în atenționările vizate trebuie înlocuite cu textele de mai jos, evidențiate cu caractere aldine și subliniate, după caz.

PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE REFERITOARE LA DURERE (REGLARE ÎN CAZ DE URGENTĂ)

Tolerantă, dependentă și adicție

Acest medicament conține diamorfină, care este un opioid. Poate cauza dependentă și/sau adicție.

Acest medicament conține diamorfină, care este un medicament opioid. Consumul repetat de opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (organismul se obișnuiește cu acesta, situație cunoscută sub denumirea de tolerantă). Utilizarea repetată a [denumirea produsului] poate duce, de asemenea, la dependentă, abuz și adicție, ceea ce poate duce la o supradoză care vă poate pune viața în pericol. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și a duratei mai lungi de utilizare.

Dependenta sau adicția vă pot face să simțiți că nu mai țineți sub control cantitatea de medicament pe care trebuie să o utilizați sau frecvența cu care trebuie să o utilizați.

Riscul de a deveni dependent variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent de [denumirea produsului] dacă:

- dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(tî) abuzat vreodată sau a(tî) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependentă”);

- sunteți fumător;

- ați avut vreodată probleme de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timpul utilizării [denumirea produsului], ar putea fi un semn că ați devenit dependent:

- trebuie să utilizați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră;

- trebuie să utilizați mai mult decât doza recomandată;

- este posibil să simțiți că trebuie să continuați să utilizați medicamentul, chiar și atunci când acesta nu vă ajută la ameliorarea durerii.

- utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a rămâne calm” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”;

- ați încercat în mod repetat și fără succes să renunțați la acest medicament sau să controlați utilizarea acestuia;

- când încetați să luați medicamentul, vă simțiți rău și vă simțiți mai bine dacă îl luați din nou („efecte de sevraj”).

Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună cale de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv momentul potrivit pentru a opri tratamentul și modul în care trebuie oprit în siguranță (vezi punctul 3, Dacă încetați să utilizați [denumirea produsului]).

[PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE REFERITOARE LA SUBSTITUȚIE:](#)

Toleranță, dependență și adicție

Acest medicament conține diamorfină, care este un opioid. Poate cauza dependență și/sau adicție.

Acest medicament conține diamorfină, care este un medicament opioid. Consumul repetat de opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (organismul se obișnuiește cu acesta, situație cunoscută sub denumirea de toleranță). Utilizarea repetată a [denumirea produsului] poate duce, de asemenea, la dependență, abuz și adicție, ceea ce poate duce la o supradoză care vă poate pune viața în pericol.

Dependența sau adicția vă pot face să simțiți că nu mai țineți sub control cantitatea de medicament pe care trebuie să o utilizați sau frecvența cu care trebuie să o utilizați.

Riscul de a deveni dependent variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent de [denumirea produsului] dacă:

- dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(tî) abuzat vreodată sau a(tî) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependentă”);

- sunteți fumător;

- ați avut vreodată probleme de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timpul utilizării [denumirea produsului], ar putea fi un semn că ați devenit dependent:

- trebuie să utilizați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră;

- trebuie să utilizați mai mult decât doza recomandată;

- utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a rămâne calm” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”;

- ați încercat în mod repetat și fără succes să renunțați la acest medicament sau să controlați utilizarea acestuia;

- când încetați să luați medicamentul, vă simțiți rău și vă simțiți mai bine dacă îl luați din nou („efecte de sevraj”).

Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună cale de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv momentul potrivit pentru a opri tratamentul și modul în care trebuie oprit în siguranță (vezi punctul 3, Dacă încetați să utilizați [denumirea produsului]).

Atenționări și precauții

[PENTRU TOATE PRODUSELE:](#)

Tulburări respiratorii în timpul somnului

[denumirea produsului] poate cauza tulburări respiratorii asociate somnului, cum ar fi apnee de somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie asociată somnului (nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezirea în timpul nopții din cauza dificultăților de respirație, dificultăți în a menține somnul neîntrerupt sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau o altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o reducere a dozei.

[NUMAI PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE REFERITOARE LA SUBSTITUTIE:](#)

<Denumirea produsului>, la fel ca alte opioide, poate afecta producția normală de hormoni în organism precum cortizolul, prolactina sau hormonii sexuali, în special dacă ați utilizat <denumirea produsului> pentru perioade lungi de timp. Efectele acestor modificări hormonale pot include senzație de rău sau stare de rău (inclusiv vărsături), lipsa poftei de mâncare, oboseală, slăbiciune, ameteli, tensiune arterială mică, infertilitate sau scăderea libidoului. În plus, pacientele pot suferi modificări ale ciclului menstrual, în timp ce pacienții pot avea impotență sau creștere în volum a sânilor. Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră.

[Denumirea produsului] împreună cu alte medicamente

[PENTRU TOATE PRODUSELE:](#)

În cazul în care nu au fost deja incluse în prospectul actual, trebuie adăugate/modificate următoarele alte medicamente:

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați luat sau luați următoarele:

- Gabapentină sau pregabalină pentru tratarea epilepsiei și a durerii cauzate de probleme la nivelul nervilor (durere neuropatică)

[...]

- medicamente pentru tratarea depresiei;
- medicamente utilizate pentru tratamentul alergiilor, al răului de mișcare sau al greturilor (antihistaminice sau antiemetice);
- medicamente pentru tratamentul tulburărilor psihiatrice (antipsihotice sau neuroleptice);
- relaxanți musculari;
- medicamente pentru tratarea bolii Parkinson;

Sarcina <și alăptarea>

În cazul recomandărilor de mai jos, formulările similare existente în atenționările vizate trebuie înlocuite cu textul de mai jos, evidențiat cu caractere aldine și subliniat, după caz.

NUMAI PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE REFERITOARE LA SUBSTITUȚIE:

Dacă <denumirea produsului> se utilizează în timpul sarcinii, există riscul ca nou-născutul să prezinte simptome de sevraj (abstinență) (cum ar fi plâns ascuțit, iritabilitate și tremurături), care trebuie să fie tratate de un medic.

- Punctul 3

Cum să utilizați [denumirea medicamentului]

NUMAI PENTRU PRODUSELE CU INDICAȚIE REFERITOARE LA SUBSTITUȚIE:

Înainte de a începe tratamentul și în mod regulat în timpul tratamentului, medicul va discuta cu dumneavoastră despre lucrurile la vă puteți aștepta în urma utilizării [denumirea produsului], când și cât timp trebuie să îl utilizați, când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, precum și când trebuie să opriți utilizarea (vezi și Dacă încetați să utilizați [denumirea produsului]).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iulie 2025
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	7 septembrie 2025
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 noiembrie 2025