

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännande för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för diamorfin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om risken för opioidbrukssyndrom vid användning av opioider och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan diamorfin och opioidbrukssyndrom åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller diamorfin bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om risken för sömnrelaterade andningsstörningar vid användning av opioider och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan diamorfin och sömnrelaterade andningsstörningar åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller diamorfin bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om riskerna för opioidinducerade endokrinopati och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan diamorfin och opioidinducerade endokrinopati åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller diamorfin bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om riskerna förknippade med interaktioner med gabapentinoider och antikolinergika vid användning av opioider och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan diamorfin och interaktioner med gabapentinoider och antikolinergika åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller diamorfin bör ändras i enlighet med detta.

Mot bakgrund av tillgängliga data från litteraturen om riskerna för neonatalt abstinenssyndrom förknippade med användning av diamorfin under graviditeten och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan diamorfin och neonatalt abstinenssyndrom åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller diamorfin bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för diamorfin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller diamorfin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

ENDAST FÖR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Administreringssätt

[...]

Behandlingsmål och utsättning

Innan behandling med [produktnamn] inleds ska en behandlingsstrategi som omfattar behandlingslängd och behandlingsmål fastställas i samråd med patienten. Under behandlingen ska läkare och patient ha täta kontakter för att möjliggöra bedömning av behovet av fortsatt behandling, övervägande avseende utsättning och justering av dosen vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med [produktnamn] kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinensbesvär (se avsnitt 4.4).

- Avsnitt 4.4

För rekommendationerna nedan bör befintliga liknande ordalydelser i de berörda varningarna i förekommande fall ersättas med följande texter som markeras med fetstil och understrykning.

Följande varningar ska läggas till:

FÖR PRODUKTER MED SMÄRTINDIKATION (AKUTMILJÖ):

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende och opioidbrukssyndrom (OUD, Opioid Use Disorder) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom [produktnamn]. Högre dos och längre behandlingstid med opioider kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [produktnamn] kan leda till överdosering och/eller död. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på substansmissbruk (inklusive alkoholmissbruk), hos patienter som använder tobak samt hos patienter med personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetssyndrom).

Om en patient visar tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska samråd med en beroendespecialist övervägas.

FÖR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende och opioidbrukssyndrom (OUD, Opioid Use Disorder) kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom [produktnamn]. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av [produktnamn] kan leda till överdosering och/eller död. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med personlig anamnes eller en familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på substansmissbruk (inklusive alkoholmissbruk).

hos patienter som använder tobak samt hos patienter med personlig anamnes på andra psykiska sjukdomar (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetssyndrom).

Innan behandling med [produktnamn] inleds och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan fastställas i samråd med patienten (se avsnitt 4.2).

Patienterna ska övervakas för att upptäcka tecken på läkemedelssökande beteende (t.ex. för tidiga ansökningar om påfyllning). I detta ingår en genomgång av samtidiga opioider och psykoaktiva läkemedel (t.ex. bensodiazepiner). Om en patient visar tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska samråd med en beroendespecialist övervägas.

FÖR ALLA PRODUKTER:

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom central sömnapné och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för central sömnapné på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter med central sömnapné.

ENDAST FÖR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Endokrina effekter

Opioider såsom diamorfin kan påverka hypotalamus-hypofys-binjure- eller hypotalamus-hypofys-gonad-axeln, särskilt efter långvarig användning. Vissa förändringar som kan ses är ökat prolaktin i serum och en minskning av plasmakortisol och testosteron. Kliniska tecken och symtom kan uppträda till följd av dessa hormonella förändringar. Vid misstänkt endokrin effekt, t.ex. hyperprolaktinemi eller binjuresvikt, rekommenderas lämpliga laboratorietester och att justering av behandlingen med <produktnamn> övervägs.

- Avsnitt 4.5

Följande interaktioner bör läggas till:

FÖR ALLA PRODUKTER:

Samtidig användning av <produkt> med gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) kan leda till andningsdepression, hypotoni, djup sedering, koma eller dödsfall.

Borttagning av befintlig ordalydelse i avsnitt 4.5 om interaktion med antikolinergika, om sådana finns, t.ex.: ~~Administrering av medel med antimuskarina effekter (atropin och syntetiska antikolinergika) kan öka risken för allvarlig förstoppning och/eller urinretention,~~ med följande ändring/tillägg:

Samtidig administrering av [produktnamn] med antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg verkan (t.ex. tricykliska antidepressiva, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande medel, anti-Parkinson-läkemedel) kan leda till ökade antikolinerga biverkningar.

- Avsnitt 4.6

Rekommendationerna för användning under graviditet ska ändras på följande sätt:

För nedanstående rekommendationer bör befintlig liknande ordalydelse i de berörda varningarna i förekommande fall ersättas med följande text markerad med fetstil och understrykning.

ENDAST FÖR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Nyfödda barn vars mödrar fick opioidanalgetika under graviditeten bör övervakas avseende tecken på neonatalt utsättningssyndrom (abstinens). Behandlingen kan bestå av en opioid och understödjande vård.

- Avsnitt 4.8

ENDAST FÖR PRODUKTER MED SMÄRTINDIKATION (AKUTMILJÖ):

Följande information ska läggas till under tabellen för biverkningar i underavsnitt c **Beskrivning av utvalda biverkningar:**

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av [produktnamn] kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på en patients individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

- Avsnitt 2.

Varningar och försiktighet

Befintliga liknande ordalydelser i de berörda varningarna bör i förekommande fall ersättas med följande text markerad med fetstil och understrykning.

FÖR PRODUKTER MED SMÄRTINDIKATION (AKUTMILJÖ)

Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller diamorfin, som är en opioid. Det kan orsaka beroende och/eller missbruk.

Detta läkemedel innehåller diamorfin, som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av opioider kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du blir van vid det och "tolerans" uppstår). Upprepad användning av [produktnamn] kan också leda till beroende och missbruk, vilket kan leda till livshotande överdosering. Risken för dessa biverkningar kan öka vid högre dos och längre användningstid.

Beroendet kan få dig att känna att du inte längre har kontroll över hur mycket läkemedel du behöver använda eller hur ofta du behöver använda det.

Risken för beroende eller missbruk varierar från person till person. Risken att bli beroende av eller missbruka [produktnamn] kan vara större om

- du eller någon i din familj någonsin har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller narkotika,

- du är rökare,

- du någon gång haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller personlighetssyndrom) eller har behandlats av psykiatriker för andra psykiska sjukdomar.

Om något av följande tecken stämmer in på dig när du tar [produktnamn] kan det vara ett tecken på att du har blivit beroende eller missbrukar:

- Du behöver använda läkemedlet under längre tid än din läkare har rekommenderat.

- Du behöver använda mer än den rekommenderade dosen.

- Det kan kännas som om du måste fortsätta använda läkemedlet trots att det inte lindrar smärtan.

- Du använder läkemedlet av andra skäl än de ordinerade, till exempel "för att bevara lugnet" eller "hjälpa dig att sova".

- Du har gjort flera misslyckade försök att sluta med eller få kontroll över hur du använder läkemedlet.

- När du slutar att använda läkemedlet känner du dig sjuk och du mår bättre så fort du börjar använda det igen ("abstinenssymtom").

Om du märker något av det ovanstående, kontakta din läkare för att diskutera vad som är bäst för dig, inklusive när det är lämpligt att avbryta behandlingen och hur du gör det på ett säkert sätt (se avsnitt 3, "Om du slutar att använda [produktnamn]").

FÖR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Tolerans, beroende och missbruk

Detta läkemedel innehåller diamorfin, som är en opioid. Det kan orsaka beroende och/eller missbruk.

Detta läkemedel innehåller diamorfin, som är ett opioidläkemedel. Upprepad användning av opioider kan leda till att läkemedlet blir mindre effektivt (du blir van vid det och "tolerans" uppstår). Upprepad användning av [produktnamn] kan också leda till beroende och missbruk, vilket kan leda till livshotande överdosering.

Beroendet kan få dig att känna att du inte längre har kontroll över hur mycket läkemedel du behöver använda eller hur ofta du behöver använda det.

Risken för beroende eller missbruk varierar från person till person. Risken att bli beroende av eller missbruka [produktnamn] kan vara större om

- du eller någon i din familj någonsin har missbrukat eller varit beroende av alkohol, receptbelagda läkemedel eller narkotika,

- du är rökare,

- du någon gång haft problem med sinnesstämningen (depression, ångest eller personlighetssyndrom) eller har behandlats av psykiatriker för andra psykiska sjukdomar.

Om något av följande tecken stämmer in på dig när du tar [produktnamn] kan det vara ett tecken på att du har blivit beroende eller missbrukar:

- Du behöver använda läkemedlet under längre tid än din läkare har rekommenderat.

- Du behöver använda mer än den rekommenderade dosen.

- Du använder läkemedlet av andra skäl än de ordinerade, till exempel "för att bevara lugnet" eller "hjälpa dig att sova".

- Du har gjort flera misslyckade försök att sluta med eller få kontroll över hur du använder läkemedlet.

- När du slutar att använda läkemedlet känner du dig sjuk och du mår bättre så fort du börjar använda det igen ("abstinenssymtom").

Om du märker något av det ovanstående, kontakta din läkare för att diskutera vad som är bäst för dig, inklusive när det är lämpligt att avbryta behandlingen och hur du gör det på ett säkert sätt (se avsnitt 3, "Om du slutar att använda [produktnamn]").

Varningar och försiktighet

FÖR ALLA PRODUKTER:

Sömnrelaterade andningsstörningar

[Produktnamn] kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar såsom sömnapné (andningsuppehåll under sömnen) och sömnrelaterad hypoxemi (låg syrehalt i blodet). Symtomen kan bland annat vara andningsuppehåll under sömnen, uppvaknande nattetid på grund av andnöd, svårigheter att förbli sovande eller överdriven dåsighet under dagen. Om du eller någon annan noterar dessa symtom, kontakta din läkare. En dosminskning kan övervägas av din läkare.

ENDAST FÖR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

<Produktnamn> kan liksom andra opioider påverka den normala produktionen av hormoner i kroppen, såsom kortisol, prolaktin eller könshormoner, särskilt om du har använt <produktnamn> under lång tid. Effekterna av dessa hormonförändringar kan vara illamående (inklusive kräkningar), aptitförlust, trötthet, svaghet, yrsel, lågt blodtryck, infertilitet eller minskad sexualdrift. Dessutom kan kvinnliga patienter uppleva förändringar i menstruationscykeln, medan manliga patienter kan uppleva impotens eller förstorade bröst. Om du upptäcker något av dessa tecken, tala med din läkare.

Andra läkemedel och [produktnamn]

FÖR ALLA PRODUKTER:

Om de inte redan ingår i den aktuella bipacksedeln ska följande andra läkemedel läggas till/ändras:

Tala med läkare om du har tagit eller tar följande:

- Gabapentin eller pregabalin för behandling av epilepsi eller smärta på grund av nervproblem (neuropatisk smärta)

[...]

- läkemedel för behandling av depression,

- läkemedel som används för att behandla allergier, åksjuka eller illamående (antihistaminer eller antiemetika),

- läkemedel för behandling av psykiatriska störningar (antipsykotika eller neuroleptika),

- muskelavslappnande medel,

- läkemedel för behandling av Parkinsons sjukdom.

Graviditet <och amning>

För nedanstående rekommendationer bör befintliga liknande ordalydelser i de berörda varningarna i förekommande fall ersättas med följande text markerad med fetstil och understrykning.

ENDAST FÖR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Om <produktnamn> används under graviditeten finns det en risk för att det nyfödda barnet får läkemedelsutsättningssymtom (abstinens) (t.ex. gråt i högt tonläge, irritabilitet och darrningar), som bör behandlas av läkare.

- Avsnitt 3.

Hur du använder [produktnamn]

ENDAST FÖR PRODUKTER MED SUBSTITUTIONSINDIKATION:

Innan behandlingen inleds och regelbundet under behandlingen kommer din läkare att informera dig om vad du kan förvänta dig av att använda [produktnamn], när och hur lång tid du behöver använda läkemedlet, när du ska kontakta din läkare och när du måste sluta använda det (se även "Om du slutar att använda [produktnamn]").

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2025 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	7 september 2025
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	6 november 2025