

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Buclizin/Codein/Paracetamol, Coffein/Codein/Paracetamol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

- a) Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko für eine Opioidgebrauchsstörung aus der Literatur und Spontanmeldungen, eines plausiblen Wirkmechanismus und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel ist eine Aktualisierung der Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation (SmPC) gerechtfertigt. Dies dient der Verstärkung der Kennzeichnung hinsichtlich des Risikos für eine Arzneimittelabhängigkeit/einen Arzneimittelmisbrauch durch die Hinzufügung negativer Folgen einer Opioidgebrauchsstörung und Risikofaktoren sowie der Begrenzung der Behandlungsdauer.
- b) Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko für Hyperalgesie und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel wird eine Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) als gerechtfertigt erachtet, um vor dem Risiko für Hyperalgesie durch Codein zu warnen.
- c) Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko für eine zentrale Schlafapnoe und eines potenziellen Klasseneffekts von Opioiden sollte der Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation um eine Beschreibung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe unter Codein ergänzt werden.
- d) Angesichts der verfügbaren Literaturdaten zur Wechselwirkung zwischen Opioiden und Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen opioidhaltiger Arzneimittel ist eine Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Fachinformation erforderlich, um Wechselwirkungen mit Gabapentinoide zu berücksichtigen.
- e) Angesichts der verfügbaren Fallberichte nach Markteinführung und der Literaturdaten zu Codein wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Fixkombinationen und Pankreatitis/Sphinkter-Oddi-Dysfunktion zumindest als plausibel angesehen. Abschnitt 4.8 der Fachinformation sollte daher entsprechend aktualisiert und Abschnitt 4.4 um einen Warnhinweis ergänzt werden.
- f) Angesichts der verfügbaren Fallberichte nach der Markteinführung über das Risiko für eine versehentliche Exposition (Vergiftung bei Kindern) sollte die Packungsbeilage entsprechend geändert werden, um auf die Notwendigkeit hinzuweisen, das Arzneimittel an einem abgeschlossenen und sicheren Ort aufzubewahren.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Buclizin/Codein/Paracetamol, Coffein/Codein/Paracetamol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Buclizin/Codein/Paracetamol, Coffein/Codein/Paracetamol enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist. Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Opioidgebrauchsstörung

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

Art der Anwendung

...

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit [Arzneimittelname] sollte eine Behandlungsstrategie, einschließlich Behandlungsdauer und Behandlungszielen sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zur Schmerztherapie vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Codein nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugerscheinungen zu vermeiden. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und einer Progression der Grunderkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Behandlung

Folgende Formulierung zur Behandlungsdauer sollte hinzugefügt werden. Falls bereits eine strengere Formulierung die maximale Behandlungsdauer festlegt, sollte diese beibehalten werden.

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein und die Patienten/Betreuer sollten angewiesen werden, einen Arzt um Rat fragen, wenn keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht wird.

- Abschnitt 4.4

Ein bestehender Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden (der bestehende Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte – soweit angemessen – durch den folgenden Text ersetzt werden, mit Ausnahme etwaiger zusätzlicher genehmigter Warnhinweise zu diesem Risiko, z. B. zu schwerwiegenden klinischen Folgen, die beibehalten werden sollten):

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie [Arzneimittelname] können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von [Arzneimittelname] kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Durch Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von [Arzneimittelname] kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen. Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer Substanzgebrauchsstörung (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei

Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgeschichte (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit [Arzneimittelname] und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Anfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

- Abschnitt 4.8

Unter der Tabelle oder der Beschreibung, in der die Nebenwirkungen zusammengefasst sind, sollte folgender Absatz hinzugefügt werden :

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von [Arzneimittelname] kann, auch in therapeutischer Dosierung, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

Die bestehenden Wortlaute der betreffenden Warnhinweise sollten – soweit angemessen - durch die folgenden fett hervorgehobenen und unterstrichenen Texte ersetzt werden.

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht

Dieses Arzneimittel enthält das Opioid Codein. Es kann abhängig und/oder süchtig machen.

Die wiederholte Anwendung von Opioiden kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam wird (Sie gewöhnen sich daran, was als Toleranz bezeichnet wird). Die wiederholte Anwendung von [Arzneimittelname] kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was eine lebensbedrohliche Überdosierung zur Folge haben kann. Das Risiko für diese Nebenwirkungen kann mit einer höheren Dosis und einer längeren Anwendungsdauer steigen.

Abhängigkeit oder Sucht können dazu führen, dass Sie das Gefühl haben, nicht mehr kontrollieren zu können, wie viel von dem Arzneimittel Sie <einnehmen> <anwenden> oder wie oft Sie es <einnehmen> <anwenden>.

Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Sie können ein größeres Risiko haben, von [Arzneimittelname] abhängig oder süchtig zu werden, wenn:

- **Sie oder ein Familienmitglied schon einmal Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).**
- **Sie Raucher sind.**
- **Sie schon einmal psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder Persönlichkeitsstörung) oder wegen einer anderen psychischen Erkrankung von einem Psychiater behandelt worden sind.**

Wenn Sie während der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind:

- **Sie <nehmen> <wenden> das Arzneimittel länger <ein> <an>, als von Ihrem Arzt empfohlen.**
- **Sie <nehmen> <wenden> mehr als die empfohlene Dosis <ein> <an>.**
- **Sie haben möglicherweise das Gefühl, dass Sie Ihr Arzneimittel weiter <einnehmen> <anwenden> müssen, auch wenn es Ihre Schmerzen nicht lindert.**
- **Sie <nehmen> <wenden> das Arzneimittel aus anderen Gründen <ein> <an> als den Gründen, wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B. um „ruhig zu bleiben“ oder „um zu schlafen“.**
- **Sie haben mehrere erfolglose Versuche unternommen, die <Einnahme> <Anwendung> des Arzneimittels zu beenden oder zu kontrollieren.**
- **Wenn Sie das Arzneimittel nicht <einnehmen> <anwenden>, fühlen Sie sich unwohl und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder <einnehmen> <anwenden> („Entzugserscheinungen“).**

Wenn Sie eines oder mehrere dieser Anzeichen bei sich bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, um den besten Behandlungsweg für Sie zu besprechen, einschließlich der Frage, wann es am besten ist, die <Einnahme> <Anwendung> zu beenden und wie Sie die <Einnahme> <Anwendung> sicher beenden können (siehe Abschnitt 3 unter „Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] abbrechen“).

- Abschnitt 3

3. Wie ist [Arzneimittelname] <einzunehmen> <anzuwenden>?

<<Nehmen> <Wenden> Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt <oder Apotheker> <ein> <an>. Fragen Sie bei Ihrem <Arzt> <oder> <Apotheker> nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.>

<Die empfohlene Dosis beträgt...>

Ihr Arzt wird vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung mit Ihnen besprechen, was Sie von der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] erwarten können, wann und wie lange Sie es <einnehmen> <anwenden> müssen, wann Sie sich an Ihren Arzt wenden sollen und wann Sie die <Einnahme> <Anwendung> beenden müssen (siehe auch unter „Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] abbrechen“).

Der folgende Wortlaut zur Behandlungsdauer sollte hinzugefügt werden. Falls bereits ein strengerer Wortlaut die maximale Behandlungsdauer festlegt, ist dieser beizubehalten.

[Arzneimittelname] sollte nur so lange <eingenommen> <angewendet> werden, wie es nötig ist, um Ihre Beschwerden zu lindern.

Wenn während der <Einnahme> <Anwendung> des Arzneimittels keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht wird, sollten Sie einen Arzt um Rat fragen.

Hyperalgesie

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Falls ein vergleichbarer Wortlaut noch nicht vorhanden ist, werden folgende Aktualisierungen der Produktinformationen empfohlen:

Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle nach Erhöhung der Codeindosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eine Dosisreduktion oder Überprüfung der Behandlung kann erforderlich sein.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie während der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] eines der folgenden Symptome bemerken:

- **Sie haben Schmerzen oder eine verstärkte Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie), die nicht durch eine höhere Dosierung Ihres Arzneimittels gelindert werden können.**

Zentrale Schlafapnoe

Falls ein ähnlicher Wortlaut noch nicht vorhanden ist, werden folgende Änderungen der Produktinformationen empfohlen:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Reduzierung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Schlafbezogene Atmungsstörungen

[Arzneimittelname] kann schlafbezogene Atmungsstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafs, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt kann eine Verringerung der Dosis in Betracht ziehen.

Wechselwirkungen mit Gabapentinoïden

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Ist in Abschnitt 4.5 der Fachinformation bereits die Formulierung „Die gleichzeitige Anwendung von <Produkt> mit [...] kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen...“ enthalten, kann der neue vorgeschlagene Text („ Gabapentinoïde (Gabapentin und Pregabalin)“) dem bestehenden Satz hinzugefügt werden. Ist diese Formulierung noch nicht in Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthalten, kann der neue vorgeschlagene Satz direkt im Anschluss an jegliche bestehende Formulierung zur Wechselwirkung mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln, die zu einer Verstärkung der ZNS-Wirkungen führen können, eingefügt werden.

Ein Verweis auf Abschnitt 4.4 sollte nur dann erfolgen, wenn die Wechselwirkung, die zu einer additiven Wirkung auf das zentrale Nervensystem und zu einer Atemdepression führt, auch in Abschnitt 4.4 beschrieben wird. Es wird keine neue Formulierung für Abschnitt 4.4 vorgeschlagen.

Die gleichzeitige Anwendung von [Arzneimittelname] mit Gabapentinoïden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

In eine bestehende Liste mit Aufzählungspunkten im Abschnitt „<Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln“ ist zu ergänzen (z. B. mit der Unterüberschrift „Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen“ (oder ähnlich) oder „Das Risiko von Nebenwirkungen erhöht sich, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen“ (oder ähnlich).)

<Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen .

- Gabapentin oder Pregabalin zur Behandlung von Epilepsie oder Nervenschmerzen (neuropathische Schmerzen)

Funktionsstörung des Sphinkter Oddi und Leber- und Gallenerkrankungen

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Ein bestehender Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte – soweit angemessen - durch den folgenden fett hervorgehobenen und unterstrichenen Text ersetzt werden.

- **Leber- und Gallenerkrankungen Codein kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss [Arzneimittelname] bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.**
- **.**
- Abschnitt 4.8

Sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen „Pankreatitis“ und „Sphinkter-Oddi-Dysfunktion“ bereits mit einer anderen Häufigkeit in Abschnitt 4.8 aufgeführt, so ist die bestehende Häufigkeit beizubehalten.

Folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ mit einer Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Pankreatitis

oder wenn eine Pankreatitis bereits im Zusammenhang mit Patienten mit einer Cholezystektomie in der Anamnese aufgeführt ist :

Pankreatitis, einschließlich akuter Pankreatitis bei Patienten mit Cholezystektomie in der Anamnese

Folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit einer Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Ein bestehender Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte - soweit angemessen - durch den folgenden fett hervorgehobenen und unterstrichenen Text ersetzt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie starke Schmerzen im Oberbauch, die in den Rücken ausstrahlen können, Übelkeit, Erbrechen oder Fieber haben, da dies Zeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) und der Gallenwege sein können.

- Abschnitt 4.

Weitere mögliche Nebenwirkungen:

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Symptome im Zusammenhang mit einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) und der Gallenwege (ein Problem, das einen Schließmuskel im Darm betrifft und als Funktionsstörung des Sphinkter Oddi bezeichnet wird) wie starke Schmerzen im Oberbauch, die in den Rücken ausstrahlen können, Übelkeit, Erbrechen oder Fieber.

Versehentliche Exposition und Aufbewahrung an einem abgeschlossenen und sicheren Ort

Packungsbeilage

- Abschnitt 5.

Wie ist [Arzneimittelname] aufzubewahren?

[...]

Folgende Informationen sollten hinzugefügt werden. Falls bereits Texte zu Lagerungsempfehlungen (z. B. zu Temperatur oder verschlossenem Platz) vorhanden sind, fügen Sie den neuen Text gegebenenfalls unmittelbar über oder unmittelbar unter den vorhandenen Informationen ein.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem abgeschlossenen und sicheren Ort auf, an dem andere Personen keinen Zugriff darauf haben. Es kann bei Personen, für die es nicht vorgesehen ist, schweren Schaden verursachen und zum Tod führen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2026
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10.05.2026
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	09.07.2026