

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der
Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Codein wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

- a) Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur zum **Risiko für eine Opioidgebrauchsstörung** und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen opioidhaltiger Arzneimittel wie Tramadol und Codein/Ibuprofen ist eine Aktualisierung der Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gerechtfertigt, um Produktinformationen zum Risiko von Arzneimittelabhängigkeit/Arzneimittelmissbrauch zu verstärken, indem negative Folgen einer Opioidgebrauchsstörung sowie Risikofaktoren, die gemäß bereits für andere Opioide aufgenommenen Wortlauten identifiziert wurden, hinzugefügt werden und empfohlen wird, vor Beginn der Behandlung mit Codein eine Arzneimittelstrategie festzulegen, um die Behandlungsdauer zu begrenzen. Der Wortlaut zur Festlegung der Behandlungsstrategie wird für Arzneimittel, die nur die Indikation „Husten“ haben, aufgrund der selbstbegrenzenden Natur der Erkrankung und der geringeren Wahrscheinlichkeit einer längeren Anwendung als nicht relevant erachtet.
- b) Angesichts der verfügbaren Literaturdaten zur **zentralen Schlafapnoe (CSA)** und eines möglichen Klasseneffekts von Opioiden sollte in Abschnitt 4.4 ein Warnhinweis geändert werden, um das Risiko für eine zentrale Schlafapnoe im Zusammenhang mit Codein zu beschreiben.
- c) Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur zu **Hyperalgesie** wird eine Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels als gerechtfertigt erachtet, um vor dem Risiko für eine Hyperalgesie im Zusammenhang mit Codein zu warnen.
- d) Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur über die Wechselwirkung zwischen Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen opioidhaltiger Arzneimittel ist eine Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gerechtfertigt, um den **Wechselwirkungen mit Gabapentinoiden** Rechnung zu tragen.
- e) Angesichts der verfügbaren Daten zu **Pankreatitis** und zu **Dysfunktion des Sphinkter Oddi** aus der Literatur und aus Spontanmeldungen, einschließlich in einigen Fällen eines engen zeitlichen Zusammenhangs, und unter Berücksichtigung eines plausiblen Wirkmechanismus wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Codein und Pankreatitis/Dysfunktion des Sphinkter Oddi zumindest als plausible Möglichkeit betrachtet. Daher sollten die Produktinformationen entsprechend geändert werden, und eine Aktualisierung der Abschnitte 4.4 und 4.8 ist gerechtfertigt.
- f) Angesichts der verfügbaren Fallberichte über Risiken einer **versehentlichen Exposition (Intoxikation bei Kindern und Jugendlichen)** aus der Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen sollte die Packungsbeilage entsprechend geändert werden, um die Notwendigkeit der Aufbewahrung des Arzneimittels an einem sicheren und geschützten Ort zu betonen.

Die Packungsbeilage ist entsprechend zu ändern.

Aktualisierung von Abschnitt 2 der Packungsbeilage, um einen **schwarz umrandeten Warnhinweis** über die Art des opioidhaltigen Arzneimittels und das Abhängigkeits- und Suchtrisiko hinzuzufügen (alle Arzneimittel).

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 Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Codein der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Codein enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

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

Opioidgebrauchsstörungen

[für Arzneimittel, die nur die Indikation „Husten“ haben]

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

Art der Anwendung

...

Behandlungsdauer

Wenn es einen bestehenden Text gibt, der eine maximale Anwendungsdauer festlegt, sollte dieser Text durch den folgenden Wortlaut ergänzt werden, anstatt ihn zu ersetzen.

[Arzneimittelname] sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

- Abschnitt 4.4

Bestehende Warnhinweise sollten wie folgt geändert werden (der bestehende Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte gegebenenfalls durch folgenden Absatz ersetzt werden):

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.

Patienten sollten auf die in der Packungsbeilage beschriebenen Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung hingewiesen werden. Wenn diese Anzeichen auftreten, sollten Patienten sich an ihren Arzt wenden.

Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung und/oder eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour), können eine Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Psychopharmaka (wie Benzodiazepinen) und die Konsultation eines Suchtspezialisten erforderlich sein.

- Abschnitt 4.8

Unter der Tabelle oder Beschreibung, in der die Nebenwirkungen zusammengefasst werden, sollte der folgende 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

Der bestehende Wortlaut sollte in dem betreffenden Warnhinweis gegebenenfalls durch den folgenden fett hervorgehobenen und unterstrichenen Text 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 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 Ihren Husten nicht lindert.**
- **Sie wenden das Arzneimittel aus anderen Gründen 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 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> („Entzugerscheinungen“).

Wenn Sie eines oder mehrere dieser Anzeichen bemerken, wenden Sie sich 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.>

Wenn es einen bestehenden Text gibt, der eine maximale Anwendungsdauer festlegt, sollte dieser Text durch den folgenden Wortlaut ergänzt werden, anstatt ihn zu ersetzen.

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

Opioidgebrauchsstörungen

[für alle anderen Arzneimittel]

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).

Behandlungsdauer

Wenn es einen bestehenden Text gibt, der eine maximale Anwendungsdauer festlegt, sollte dieser Text durch den folgenden Wortlaut ergänzt werden, anstatt ihn zu ersetzen.

[Arzneimittelname] sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

- Abschnitt 4.4

Bestehende Warnhinweise sollten wie folgt geändert werden (der bestehende Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte gegebenenfalls durch folgenden Absatz ersetzt werden):

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 Beschreibung, in der die Nebenwirkungen zusammengefasst werden, sollte der folgende 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

Der bestehende Wortlaut sollte in dem betreffenden Warnhinweis gegebenenfalls durch den folgenden fett hervorgehobenen und unterstrichenen Text 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 dieser 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<n> <Schmerzen> <oder> <Husten> nicht lindert.

- Sie wenden das Arzneimittel aus anderen Gründen 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 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 („Entzugerscheinungen“).

Wenn Sie eines oder mehrere dieser Anzeichen bemerken, wenden Sie sich 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.>

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“).

Wenn es einen bestehenden Text gibt, der eine maximale Anwendungsdauer festlegt, sollte dieser Text durch den folgenden Wortlaut ergänzt werden, anstatt ihn zu ersetzen.

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

Zentrale Schlafapnoe

Wenn noch nicht ein ähnlicher Wortlaut vorhanden ist, werden folgende Änderungen der Produktinformation von codeinhaltigen Arzneimitteln empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen).

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Opiode 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.

Hyperalgesie

Wenn noch nicht ein ähnlicher Wortlaut vorhanden ist, werden folgende Änderungen der Produktinformation von codeinhaltigen Arzneimitteln, die zur Behandlung von Schmerzen angezeigt sind, empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen).

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

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

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <, > <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal >, wenn während der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] folgende Symptome bei Ihnen auftreten:

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

Arzneimittelwechselwirkung mit Gabapentinoiden

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden: Wenn in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bereits ein identischer Wortlaut mit der Formulierung „Die gleichzeitige Anwendung von < Arzneimittel > zusammen mit [...] kann zu Atemdepression, Hypotonie, tiefer Sedierung, Koma oder Tod führen“ enthalten ist, kann der neue vorgeschlagene Text (d. h. „Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin)“) zum bestehenden Satz hinzugefügt werden. Wenn in Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht bereits ein identischer Wortlaut wie im vorstehenden Satz enthalten ist, kann der neue vorgeschlagene Satz unmittelbar nach jedem bestehenden Wortlaut zur Wechselwirkung mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln, die zu einer Potenzierung von Wirkungen auf das ZNS führen könnte, hinzugefügt werden (z. B. unmittelbar nach „Bei gleichzeitiger Anwendung von < Arzneimittel > und anderen zentral wirkenden Arzneimitteln, einschließlich Alkohol, sollte eine Potenzierung der Wirkungen auf das ZNS berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).“).

Die gleichzeitige Anwendung von [Arzneimittelname] mit anderen das zentrale Nervensystem dämpfenden Arzneimitteln [...] und Gabapentinoiden (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“ aufzunehmen (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

Ähnliches) oder „Das Risiko von Nebenwirkungen steigt, wenn Sie [...] einnehmen“ (oder Ähnliches)).

<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)

Leber und Gallenerkrankungen, Pankreatitis und Dysfunktion des Sphinkter Oddi

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Der bestehende Wortlaut sollte in dem betreffenden Warnhinweis gegebenenfalls durch den folgenden fett hervorgehobenen und unterstrichenen Text ersetzt werden.

- Abschnitt 4.4

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 Codein bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

- Abschnitt 4.8

Wenn die UAW „Pankreatitis“ und „Dysfunktion des Sphinkter Oddi“ bereits in Abschnitt 4.8 mit einer anderen Häufigkeit enthalten sind, sollte die vorhandene Häufigkeit beibehalten werden.

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Pankreatitis

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Der bestehende Wortlaut sollte in dem betreffenden Warnhinweis gegebenenfalls 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:

Andere 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 sicheren Ort

Packungsbeilage

- Abschnitt 5.

Wie ist [Arzneimittelname] aufzubewahren?

[...]

Folgende Information ist hinzuzufügen. Wenn es einen vorhandenen Text zu Empfehlungen für die Aufbewahrung gibt (z. B. in Bezug auf die Temperatur oder abschließbare Bereiche), fügen Sie den neuen Text unmittelbar über bzw. 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 Oktober 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	30.11.2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	29.01.2026