

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/Ibuprofen wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

- In Anbetracht der verfügbaren Fallberichte nach der Markteinführung und der Daten aus der Literatur über **das Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit/eines Arzneimittelmissbrauchs** und unter Berücksichtigung der vorhandenen Warnhinweise in anderen Produktinformationen zu opioidhaltigen Arzneimitteln wie Tramadol ist eine Aktualisierung der Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation gerechtfertigt, um die Kennzeichnung zum Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit/eines Arzneimittelmissbrauchs deutlicher hervorzuheben. Zu diesem Zweck sollen die negativen Folgen einer Opioidgebrauchsstörung und die identifizierten Risikofaktoren, die in den Angaben zu anderen Opioiden aufgelistet sind, hinzugefügt werden. Des Weiteren wird empfohlen, vor Beginn der Anwendung von Codein eine Arzneimittelstrategie zur Begrenzung der Behandlungsdauer festzulegen.
- Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur über das **zentrale Schlapapnoe-Syndrom (ZSA)** und über einen potenziellen Klasseneffekt von Opioiden sollte in Abschnitt 4.4 ein Warnhinweis ergänzt werden, in dem das Risiko des zentralen Schlapapnoe-Syndroms unter Codein beschrieben wird.
- Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur über **Hyperalgesie** wird eine Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Fachinformation für gerechtfertigt erachtet, um vor dem Risiko einer Hyperalgesie unter Codein zu warnen.
- In Anbetracht der verfügbaren Fallberichte nach der Markteinführung und der Daten aus der Literatur zu Ibuprofen wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Codein/Ibuprofen und dem **Kounis-Syndrom** zumindest als eine begründete Möglichkeit erachtet. Daher sollte Abschnitt 4.8 der Fachinformation zusammen mit einem Warnhinweis in Abschnitt 4.4 entsprechend aktualisiert werden.
- In Anbetracht der verfügbaren Fallberichte nach der Markteinführung über die Risiken einer **Intoxikation bei Kindern** sollte die Packungsbeilage entsprechend geändert werden, um die Notwendigkeit der Aufbewahrung der Fixdosis-Kombinationspräparate an einem sicheren und gesicherten Ort hervorzuheben.
- Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur über die Wechselwirkung zwischen Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) und unter Berücksichtigung der vorhandenen Warnhinweise in anderen Produktinformationen zu opioidhaltigen Arzneimitteln ist eine Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Fachinformation zur Wiedergabe der **Wechselwirkungen mit Gabapentinoiden** gerechtfertigt.
- Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten über **Pankreatitis/Dysfunktion des Sphinkter Oddi**, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in einigen Fällen, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkungsmechanismus wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Codein und Pankreatitis/Dysfunktion des Sphinkter Oddi zumindest als eine begründete Möglichkeit betrachtet. Daher sollte die Produktinformation entsprechend angepasst werden.

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/Ibuprofen der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Codein/Ibuprofen 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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

Die folgende Angabe <im Falle einer Verschreibung> ist dann hinzuzufügen, wenn das Fixdosis-Kombinationspräparat verschreibungsfrei erhältlich ist.

Art der Anwendung

...

Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit [Produktnam] 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 <im Fall einer Verschreibung> 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 Entzugserscheinungen 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

[Produktnam] sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

- Abschnitt 4.4

Der vorhandene Warnhinweis sollte wie folgt angepasst werden (wobei der aktuelle Wortlaut des betreffenden Warnhinweises zu berücksichtigen ist):

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie [Produktnam] können sich eine Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit und eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln. Die wiederholte Anwendung von [Produktnam] 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 [Produktnam] kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen.

Es wurden schwerwiegende klinische Folgen, einschließlich Todesfälle, im Zusammenhang mit Missbrauch und Abhängigkeit bei der Anwendung von Kombinationspräparaten mit Codein/Ibuprofen berichtet, insbesondere wenn diese in höheren Dosen als den empfohlenen Dosen über einen längeren Zeitraum angewendet werden. Die berichteten Fälle schlossen Meldungen von gastrointestinaler Perforation, gastrointestinaler Hämorrhagie, schwerer Anämie, Nierenversagen, renaler tubulärer Azidose und schwerer Hypokaliämie in Zusammenhang mit der Ibuprofen-Komponente ein.

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 [Produktnname] 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 sowie über die schwerwiegenden Folgen aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen. Entzugssymptome wie Unruhe und Reizbarkeit können nach dem Absetzen des Arzneimittels auftreten.

Die Patienten müssen auf Anzeichen für ein Suchtverhalten 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

Der folgende Absatz sollte unter der Tabelle oder Beschreibung mit der Zusammenfassung der Nebenwirkungen hinzugefügt werden:

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von [Produktnname] 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 aktuelle Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte in Form einer Black-Box-Warnung hervorgehoben werden und der vorhandene Text sollte wie folgt aktualisiert werden.

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht

Dieses Arzneimittel enthält Codein und ist ein Opioid-Arzneimittel. 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 [Produktnname] kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was eine lebensbedrohliche Überdosierung zur Folge haben kann. Wenn Sie [Produktnname] über eine längere als die empfohlene Behandlungsdauer oder in höheren als den empfohlenen Dosen einnehmen, **kann das Risiko für diese Nebenwirkungen steigen und** es können bei Ihnen **auch** schwerwiegende Schädigungen. Diese umfassen schwerwiegende des Magens/Darms und der Nieren sowie sehr niedrige Kaliumspiegel in Ihrem Blut auftreten. Diese können tödlich verlaufen (siehe Abschnitt 4).

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

Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Sie können ein größeres Risiko haben, von [Produktnam] 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 von [Produktnam] eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind:

- Sie wenden das Arzneimittel länger an, als von Ihrem Arzt empfohlen.

- Sie wenden mehr als die empfohlene Dosis an.

- Sie haben möglicherweise das Gefühl, dass Sie Ihr Arzneimittel weiter anwenden müssen, auch wenn es Ihre Schmerzen nicht lindert.

- Sie nehmen das Arzneimittel aus anderen Gründen ein, 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 anwenden, fühlen Sie sich unwohl und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder 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 Anwendung zu beenden und wie Sie die Anwendung sicher beenden können (siehe Abschnitt 3 „Wenn Sie die Anwendung von [Produktnam] abbrechen“).

- Abschnitt 3

3. Wie ist [Produktnam] einzunehmen?

Die folgende Angabe <Wenn Ihnen [Produktnam] verschrieben wurde,> ist dann hinzuzufügen, wenn das Fixdosis-Kombinationspräparat verschreibungs frei erhältlich ist.

<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 ...>

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

Zentrale Schlapnoe

Ist bislang kein ähnlicher Wortlaut angegeben, wird empfohlen, die Produktinformation von Arzneimitteln, die Codein/Ibuprofen enthalten, wie folgt zu ändern (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 Schlapnoe und schlafbezogener Hypoxämie, verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlapnoe sollte eine Reduzierung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Schlafbezogene Atmungsstörungen

[Produktnname] kann schlafbezogene Atmungsstörungen wie Schlapnoe (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

Ist bislang kein ähnlicher Wortlaut angegeben, wird empfohlen, die Produktinformation von Arzneimitteln, die Codein/Ibuprofen enthalten, wie folgt zu ändern (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 Sie während der <Einnahme> <Anwendung> von [Produktnname] eines der folgenden Symptome bemerken

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

Kounis-Syndrom

Ist bislang kein ähnlicher Wortlaut angegeben, wird empfohlen, die Produktinformation von Arzneimitteln, die Codein/Ibuprofen enthalten, wie folgt zu ändern (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen).

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

(...)

Bei mit Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln wie [Produktnname] behandelten Patienten wurden Fälle von Kounis-Syndrom berichtet. Das Kounis-Syndrom umfasst kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion mit einer Verengung der Koronararterien und kann potenziell zu einem Myokardinfarkt führen.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Kounis-Syndrom

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Was sollten Sie vor der Einnahme von [Produktnname] beachten?

Bei der Anwendung von Ibuprofen wurde über Anzeichen einer allergischen Reaktion, einschließlich Atemprobleme, Schwellung des Gesichts- und Halsbereichs (Angioödem) und Schmerzen im Brustkorb berichtet. Wenden Sie [Produktnname] nicht weiter an und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken.

- Abschnitt 4

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Schmerzen im Brustkorb, die ein Zeichen für eine möglicherweise schwere allergische Reaktion sein können, die Kounis-Syndrom genannt wird.

Versehentliche Exposition und Aufbewahrung an einem sicheren und gesicherten Ort

Packungsbeilage

- Abschnitt 5.

Wie ist <Produktname> aufzubewahren

[...]

Die folgenden Informationen sollten hinzugefügt werden. Gibt es bereits Text zu Empfehlungen für die Aufbewahrung (z. B. bezüglich Temperatur oder abgeschlossenem Lagerort), ist der neue Text entsprechend direkt über oder direkt unter dem vorhandenen Text einzufügen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem sicheren und geschützten Ort auf, zu dem andere Personen keinen Zugang haben. Es kann schwere Schäden verursachen und für Menschen tödlich sein, wenn es nicht für sie bestimmt ist.

Arzneimittelwechselwirkungen mit Gabapentinoiden

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte, wie im Folgenden beschrieben, hinzugefügt werden. Ist in Abschnitt 4.5 der Fachinformation bereits ein gleichlautender Wortlaut wie „Die gleichzeitige Anwendung von <Produkt> zusammen mit [...] kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen“ enthalten, kann der neue vorgeschlagene Text (d. h. „Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin)“) zum bestehenden Satz hinzugefügt werden. Ist ein gleichlautender Wortlaut wie im vorherigen Satz nicht bereits in Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthalten, kann der neue vorgeschlagene Satz direkt nach den vorhandenen Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen auf das zentrale Nervensystem wirkenden Arzneimitteln, die zu einer Verstärkung der ZNS-Effekte führen könnten, hinzugefügt werden (z. B. direkt nach „Bei gleichzeitiger Anwendung von <Produkt> und Arzneimitteln, die ebenfalls dämpfend auf das zentrale Nervensystem wirken, einschließlich Alkohol, ist mit einer Verstärkung der ZNS-Effekte zu rechnen (siehe Abschnitt 4.8).“).

Die gleichzeitige Anwendung von <Produkt> mit anderen ZNS-dämpfend wirkenden Arzneimitteln [...] und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Zur vorhandenen Auflistung im Abschnitt „Einnahme von <Produktnam> zusammen mit anderen Arzneimitteln“ (z. B. mit der Zwischenüberschrift „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 für Nebenwirkungen steigt, wenn Sie ... einnehmen“ (oder ähnlich) hinzuzufügen.)

Einnahme von [Produktnam] 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 aktuelle Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte bei Bedarf durch folgenden fettgedruckten 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 sowie für Pankreatitis steigt. Daher muss Codein/Ibuprofen bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

- Abschnitt 4.8

Sind die UAW „Pankreatitis“ und „Dysfunktion des Sphinkter Oddi“ bereits in Abschnitt 4.8 mit einer anderen Häufigkeit angegeben, sollte die genannte Häufigkeit nicht geändert werden.

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Pankreatitis

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Der aktuelle Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte bei Bedarf durch folgenden fettgedruckten 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 könnten.

- 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 des Gallengangsystems (ein Problem, das einen Schließmuskel im Darm betrifft, das als Funktionsstörung des Sphinkter Oddi bezeichnet wird), wie starke Schmerzen im Oberbauch, die in den Rücken ausstrahlen können, Übelkeit, Erbrechen oder Fieber.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	08.09.2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	07.11.2024