

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 Codein/Paracetamol wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

- a) In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanmeldungen zur **Wechselwirkung zwischen Opioiden und Gabapentinoiden** (Gabapentin und Pregabalin) sowie unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel ist eine Aktualisierung des Abschnitts 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) gerechtfertigt, um die Wechselwirkung mit Gabapentinoiden aufzuzeigen.
- b) In Anbetracht der verfügbaren Daten zu einer **Sphinkter-Oddi-Dysfunktion** aus der Literatur und aus Spontanmeldungen sowie unter Berücksichtigung eines plausiblen Wirkungsmechanismus wird ein Kausalzusammenhang zwischen Codein/Paracetamol und einer Sphinkter-Oddi-Dysfunktion zumindest als eine begründete Möglichkeit betrachtet. Daher sollte die Produktinformation entsprechend geändert werden, und eine Aktualisierung der Abschnitte 4.4 und 4.8 ist gerechtfertigt.
- c) In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zu **Hyperalgesie** und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel wie Codein, Morphin und Codein/Ibuprofen wird eine Aktualisierung des Abschnitts 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) als gerechtfertigt erachtet, um vor dem Risiko einer Hyperalgesie mit Codein zu warnen.
- d) In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zu **zentraler Schlafapnoe (ZSA)** und einem potenziellen Klasseneffekt von Opioiden sollte ein Warnhinweis in den Abschnitt 4.4 aufgenommen werden, um das Risiko für eine zentrale Schlafapnoe mit Codein zu beschreiben.
- e) In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zum **Risiko einer Opioidgebrauchsstörung (OUD)** und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel wie Codein, Tramadol und Codein/Ibuprofen ist eine Aktualisierung der Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) gerechtfertigt, um die Produktinformation zum Risiko von Arzneimittelabhängigkeit/Arzneimittelmissbrauch zu bekräftigen, indem die negativen Folgen einer Opioidgebrauchsstörung und die identifizierten Risikofaktoren in Übereinstimmung mit den Formulierungen, die bereits für andere Opioide umgesetzt wurden, hinzugefügt werden und indem empfohlen wird, vor Beginn der Behandlung mit Codein eine Behandlungsstrategie zu vereinbaren, um die Behandlungsdauer zu begrenzen.
- f) In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanmeldungen zum Risiko einer **versehentlichen Exposition (pädiatrischen Intoxikation)** sollte die Packungsbeilage entsprechend geändert werden, um die Notwendigkeit, das Arzneimittel an einem abgeschlossenen und sicheren Ort aufzubewahren, hervorzuheben.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Codein/Paracetamol enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

In Abschnitt 2 der Packungsbeilage ist ein **Black-Box-Warnhinweis** über die Art des opioidhaltigen Arzneimittels und das Risiko einer Abhängigkeit und Sucht in Übereinstimmung mit dem Warnhinweis, der vor Kurzem im PSUSA-Verfahren für codeinhaltige Monoarzneimittel vereinbart wurde (PSUSA/00000843/202501), einzufügen.

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 Codein/Paracetamol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die 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)

a. Arzneimittelwechselwirkungen mit Gabapentinoiden

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Wenn Abschnitt 4.5 der SmPC bereits den identischen Wortlaut „Die gleichzeitige Anwendung von <Arzneimittelname> zusammen mit [...] kann zu Atemdepression, Hypotonie, starker Sedierung, Koma oder Tod führen.“ enthält, kann der neu vorgeschlagene Text (d. h. „Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin)“) dem vorhandenen Satz hinzugefügt werden. Wenn diese Formulierung noch nicht bereits in Abschnitt 4.5 der SmPC enthalten ist, kann der neu vorgeschlagene Satz direkt nach einem bestehenden Wortlaut zu Wechselwirkungen mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln, die zu einer Potenzierung von ZNS-Wirkungen führen können, eingefügt werden.

Ein Verweis auf Abschnitt 4.4 sollte nur eingefügt werden, wenn die Wechselwirkung, die zu einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung und Atemdepression führt, auch in Abschnitt 4.4. beschrieben wird. Für Abschnitt 4.4 wird kein neuer Wortlaut vorgeschlagen.

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

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Der folgende Wortlaut ist einer vorhandenen Aufzählung im Abschnitt „<Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln“ (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 einem ähnlichen Text) oder „Das Risiko von Nebenwirkungen steigt, wenn Sie Folgendes einnehmen“ (oder einem ähnlichen Text) hinzuzufügen.

<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)**

b. Sphinkter-Oddi-Dysfunktion und Leber- und Gallenerkrankungen

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Der bestehende Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte gegebenenfalls 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 Codein/Paracetamol bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

- Abschnitt 4.8

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

Wenn die Nebenwirkung „Sphinkter-Oddi-Dysfunktion“ bereits in Abschnitt 4.8 mit einer anderen Häufigkeit aufgeführt wird, sollte die bisherige Häufigkeit beibehalten werden.

Funktionsstörung des Sphinkter Oddi

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Der bestehende Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte gegebenenfalls durch den folgenden fett hervorgehoben und unterstrichen 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)

Problem, das einen Schließmuskel im Darm betrifft (Funktionsstörung des Sphinkter Oddi)c. Hyperalgesie

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Wenn noch kein vergleichbarer Wortlaut vorhanden ist, werden die folgenden Aktualisierungen der Produktinformation für Arzneimittel, die Codein/Paracetamol enthalten, 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

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie während der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] eines der folgenden Symptome bei sich bemerken

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

d. Schlafbezogene Atmungsstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Der nachfolgende Text sollte separat eingefügt werden, ungeachtet der bereits vorhandenen Angaben zur Atemdepression im Absatz „Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine und verwandte Arzneimittel.“

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.

e. Opioidgebrauchsstörung (OUD)

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 Entzugsserscheinungen 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 ein bestehender Text eine maximale Anwendungsdauer angibt, sollte dieser nicht ersetzt, sondern durch den folgenden Wortlaut ergänzt werden.

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein und den Patienten/Betreuungspersonen sollte geraten werden, einen Arzt um Rat zu fragen, wenn keine wirksame Schmerzlinderung erreicht wird.

- Abschnitt 4.4

Der bestehende Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden (die bestehende Formulierung des betreffenden Warnhinweises sollte gegebenenfalls durch den 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 Folge Rezepten). 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, in der die Nebenwirkungen zusammengefasst sind, 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 des betreffenden Warnhinweises sollte gegebenenfalls durch den folgenden fett hervorgehoben und unterstrichen Text ersetzt werden.

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht

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

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 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 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.

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 ein bestehender Text eine maximale Anwendungsdauer angibt, sollte dieser nicht ersetzt, sondern durch den folgenden Wortlaut ergänzt werden.

[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.

f. Versehentliche Exposition und Aufbewahrung an einem abgeschlossenen und sicheren Ort

Packungsbeilage

- Abschnitt 5.

Wie ist [Arzneimittelname] aufzubewahren?

[...]

Die folgenden Angaben sollten hinzugefügt werden. Wenn bereits ein Text zu den Aufbewahrungsempfehlungen (z. B. zu Lagerungstemperatur oder abgeschlossenem Raum) vorhanden ist, den neuen Text direkt über oder unter der vorhandenen Information hinzufügen.

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 November 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	28. Dezember 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. Februar 2026