

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 Dexketoprofen / Tramadol wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Fallberichte nach der Markteinführung für den Einzelbestandteil (Tramadol) sowie der Literaturdaten über das Risiko der Arzneimittelabhängigkeit/des Arzneimittelmisbrauchs und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen opioidhaltiger Arzneimittel hält der federführende Mitgliedsstaat eine Aktualisierung der Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation für gerechtfertigt, um die Hinweise zum Risiko für Arzneimittelabhängigkeit/Arzneimittelmisbrauch durch Hinzufügung der negativen Folgen einer **Opioidgebrauchsstörung** und der Risikofaktoren, die in Übereinstimmung mit den bereits für andere Opioide implementierten Formulierungen ermittelt wurden (*Hydromorphon* PSUSA/00001686/202411, *Tapentadol* PSUSA/00002849/202411, *Codein/Ibuprofen* PSUSA/00000850/202312, *Diamorphin* PSUSA/00001028/202411, *Buprenorphin* EMEA/H/C/PSUSA/00000459/202309), zu verstärken. Eine Aktualisierung von Abschnitt 5 der Packungsbeilage ist gerechtfertigt, um die Lagerungsbedingungen in Übereinstimmung mit einem früheren PSUSA für Tramadol (Verfahren: PSUSA/00003002/202306) zu aktualisieren/verdeutlichen.

In Anbetracht der verfügbaren Literaturdaten zur Wechselwirkung zwischen Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen opioidhaltiger Arzneimittel hält der federführende Mitgliedsstaat eine Aktualisierung des Abschnitts 4.5 der Fachinformation für gerechtfertigt, um **Wechselwirkungen mit Gabapentinoiden** aufzuzeigen.

Zusätzlich in Anbetracht der verfügbaren Daten für den Einzelbestandteil (Dexketoprofen) zu **Kounis-Syndrom** und **fixem Arzneimittelexanthem** aus Literatur und spontanen Berichten. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Dexketoprofen enthalten, geändert werden sollten (Verfahren: PSUSA/00000997/202410).

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 Dexketoprofen / Tramadol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Dexketoprofen / Tramadol 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)

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 [Arzneimittelname] 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).

- Abschnitt 4.4.

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden (der bestehende Wortlaut zum betroffenen Thema 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. 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.

Der folgende Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

(...)

Bei mit Dexketoprofen 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 4.5.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit Sedativa wie **Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin)**, Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln ~~erhöht das Risiko von~~ **kann** zu ~~Sedierung~~, Atemdepression, **Hypotonie, starker Sedierung**, Koma ~~und~~ **oder** Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung **führen**. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

- Abschnitt 4.8.

Die folgenden Angaben sollten unter der Tabelle der Nebenwirkungen in Unterabschnitt c.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen 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).

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Kounis-Syndrom

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Fixes Arzneimittlexanthem

Packungsbeilage

- Abschnitt 2.

Der bestehende Wortlaut zum betroffenen Thema sollte durch den folgenden fettgedruckten und gegebenenfalls unterstrichenen Text ersetzt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Ein schwarz umrandeter Warnhinweis sollte wie folgt direkt unter dem Untertitel „Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht“ eingefügt werden:

Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht

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

Dieses Arzneimittel enthält Tramadol 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 [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 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 [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 Anwendung von [Arzneimittelname] 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 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 anwenden, fühlen Sie sich unwohl und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder anwenden („Entzugsserscheinungen“).

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 Anwendung zu beenden, und wie Sie die Anwendung sicher beenden können (siehe Abschnitt 3, unter „Wenn Sie die Einnahme von [Arzneimittelname] abbrechen“).

Kounis-Syndrom

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

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

Hinzufügung zu einer bestehenden Aufzählung im Abschnitt „<Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln“ (z. B. mit dem Untertitel „Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen“ (oder ähnlich) oder „Das Risiko von Nebenwirkungen ist erhöht, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen“ (oder ähnlich).

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

- Abschnitt 3.

Wie ist [Arzneimittelname] einzunehmen?

<<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 Anwendung von [Arzneimittelname] 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 unter „Wenn Sie die Einnahme von [Arzneimittelname] abbrechen“).

- Abschnitt 4.

Wenden Sie [Arzneimittelname] nicht weiter an und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:

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.

Fixes Arzneimittelexanthem

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Eine als fixes Arzneimittelexanthem bezeichnete allergische Hautreaktion, die runde oder ovale Stellen mit Rötung und Schwellung der Haut, Blasenbildung und Juckreiz umfassen kann. Es kann auch zu einer dunklen Verfärbung der Haut in den betroffenen Bereichen kommen, die nach der Heilung bestehen bleiben kann. Ein fixes Arzneimittelexanthem tritt in der Regel wieder an derselben Stelle oder denselben Stellen auf, wenn das Arzneimittel erneut

<eingenommen> <angewendet> wird.

- Abschnitt 5.

Direkt unter dem Satz „Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf“:

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem abgeschlossenen und sicheren Ort auf, an dem andere Personen keinen Zugriff darauf haben. Es kann bei Personen, denen es nicht verschrieben wurde, 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 September 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	2. November 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	1. Januar 2026