

## **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 Pethidin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

### **Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, OUD)**

Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko für eine Opioidgebrauchsstörung (OUD) aus der Literatur, eines plausiblen Wirkmechanismus von Pethidin und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel ist der PRAC der Ansicht, dass die Kennzeichnung von Pethidin das Risiko für eine Drogenabhängigkeit/einen Drogenmissbrauch durch die Hinzufügung negativer Folgen einer OUD und Risikofaktoren verstärken und den Verschreibenden und Patienten weitere Informationen über OUD zur Verfügung stellen sollte. Der PRAC ist der Ansicht, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Pethidin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

### **Schlafbezogene Atmungsstörungen**

Angesichts der verfügbaren Daten zu schlafbezogenen Atmungsstörungen aus der wissenschaftlichen Literatur, eines plausiblen Wirkmechanismus, der auf einen Opioidklasseneffekt hinweist, der sowohl für die Langzeit- als auch für die Kurzzeitanwendung gilt, und unter Berücksichtigung der kürzlich hinzugefügten Warnhinweise für mehrere andere Opioide kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Pethidin-haltigen Arzneimitteln um einen Warnhinweis zum Risiko für schlafbezogene Atmungsstörungen ergänzt werden sollten.

Da keine ausreichenden Pethidin-spezifischen Daten vorliegen, besteht derzeit keine Notwendigkeit, die Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu aktualisieren.

### **Wechselwirkungen mit Gabapentinen und Anticholinergika / Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung**

Angesichts der in der Fachliteratur verfügbaren Daten zu Risiken im Zusammenhang mit Wechselwirkungen zwischen Gabapentinen und Anticholinergika bzw. Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung einerseits und Opioiden andererseits, unter Berücksichtigung der kürzlich hinzugefügten Warnhinweise für mehrere andere Opioide sowie angesichts eines für Pethidin plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Pethidin und dem Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen mit Gabapentinen und Anticholinergika bzw. Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung für zumindest eine vernünftige Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von pethidinhaltigen Arzneimitteln geändert werden sollten, um diesen Wechselwirkungen Rechnung zu tragen.

### **Funktionsstörung des Sphincter Oddi und Leber- und Gallenerkrankungen**

Angesichts der verfügbaren Daten zur Funktionsstörung des Sphincter Oddi aus der wissenschaftlichen Literatur, eines plausiblen Wirkmechanismus, der auf einen Opioidklasseneffekt hinweist, der sowohl für die Kurzzeit- als auch für die Langzeitanwendung gilt, und unter Berücksichtigung der kürzlich hinzugefügten Warnhinweise für mehrere andere Opioide, kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Pethidin-haltigen Arzneimitteln um einen Warnhinweis zum Risiko für eine Funktionsstörung des Sphincter Oddi und zur Vorsicht bei der Anwendung in prädisponierten Patientengruppen ergänzt werden sollten.

Da keine ausreichenden Pethidin-spezifischen Daten vorliegen, besteht derzeit keine Notwendigkeit, die Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu aktualisieren.

### **Hyperalgesie**

Angesichts der verfügbaren Daten zur Hyperalgesie aus der wissenschaftlichen Literatur, eines plausiblen Wirkmechanismus, der auf einen Klasseneffekt von Opioiden hindeutet, und unter Berücksichtigung der kürzlich hinzugefügten Warnhinweise für mehrere andere Opioide kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Pethidin-haltigen Arzneimitteln um einen Warnhinweis zum Risiko für Hyperalgesie ergänzt werden sollten.

Da keine ausreichenden pethidinspezifischen Daten vorliegen, besteht derzeit keine Notwendigkeit, die Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu aktualisieren.

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 Pethidin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Pethidin 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 Produktinformationen von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Pethidin enthalten, aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

## **Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, 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 [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).**

#### **Behandlungsdauer**

*Wenn bereits ein Text vorhanden ist, 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

*Bei den nachfolgenden Empfehlungen sollte der bestehende Wortlaut der betreffenden Warnhinweise – soweit angemessen – durch die folgenden **fett und unterstrichen** hervorgehobenen Texte ersetzt werden.*

Folgende Warnhinweise sollten hinzugefügt 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

Folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

### **Arzneimittelabhängigkeit**

Die folgenden Informationen sollten unter der Tabelle der unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Unterabschnitt c hinzugefügt werden: **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:**

### **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**

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

### **Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht**

**Dieses Arzneimittel enthält das Opioid Pethidin. 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> („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.>*

*<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 vorschreibt, sollte dieser beibehalten 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.**

- Abschnitt 4

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Fügen Sie die Nebenwirkung „Arzneimittelabhängigkeit“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) wie folgt hinzu:

**Sie können von [Arzneimittelname] abhängig werden (weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).**

## **Schlafbezogene Atmungsstörungen**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

#### **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 zwischen Gabapentinoiden und Anticholinergika/Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.5

Wechselwirkungen sollten wie folgt ergänzt werden:

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

*Ein Querverweis auf Abschnitt 4.4 sollte gegebenenfalls hinzugefügt werden.*

**Die gleichzeitige Anwendung von [Arzneimittelname] mit Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxanzien, Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4.4).**

*Ein Querverweis auf Abschnitt 4.4 sollte gegebenenfalls (falls zutreffend) hinzugefügt werden.*

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel angewendet haben oder anwenden:

**- Gabapentin oder Pregabalin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, Nervenschmerzen oder Angst).**

[...]

**- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (Antidepressiva);**

**- Arzneimittel gegen Allergien, Reisekrankheit oder Übelkeit (Antihistaminika oder Antiemetika);**

**- Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Erkrankungen (Antipsychotika oder Neuroleptika);**

**- Arzneimittel zur Muskelentspannung (Muskelrelaxanzien);**

**- Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit.**

### ***Funktionsstörung des Sphincter Oddi und Leber- und Gallenerkrankungen***

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.4

*Ein bestehender Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte -soweit angemessen - durch den folgenden Text ersetzt werden (**neuer Text unterstrichen und fett**, gelöschter Text durchgestrichen).*

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

**Pethidin kann eine Funktionsstörung und einen Spasmus des Sphincter Oddi verursachen, wodurch das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher müssen Pethidin-haltige Arzneimittel bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

**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.**

## ***Hyperalgesie***

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

Wenn ein vergleichbarer Wortlaut noch nicht vorhanden ist, werden die folgenden Aktualisierungen der Produktinformationen empfohlen (neuer Text **unterstrichen und fett**, gelöschter Text durchgestrichen).

- Abschnitt 4.2

**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

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Hyperalgesie

**Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle nach Erhöhung der Pethidindosis 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> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, 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.**

### **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. Mai 2026
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	9. Juli 2026