

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

1) Störung durch Opioidkonsum (*Opioid Use Disorder, OUD*)

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Risiko des Arzneimittel- oder Drogenmissbrauchs und der Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit (Störung durch Opioidkonsum) aus der Literatur und Spontanberichten und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen von opioidhaltigen Arzneimitteln ist der PRAC der Ansicht, dass eine Aktualisierung der Fachinformation erforderlich ist, um der Kennzeichnung des Risikos von Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit bzw. Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch mehr Nachdruck zu verleihen und den Patienten und Verschreibenden weitergehende Informationen zur **Störung durch Opioidkonsum (OUD)** zu liefern. Der PRAC ist der Ansicht, dass die Produktinformationen von piritramidhaltigen Arzneimitteln entsprechend zu ändern sind.

2) Wechselwirkungen mit Gabapentinoiden

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 PRAC einen kausalen Zusammenhang zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen entsprechend zu ändern sind.

3) Informationen zum Stillen

In Anbetracht der verfügbaren Literaturdaten zum Nachweis von Piritramid im Kolostrum kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen entsprechend um die neuesten Schlussfolgerungen zu ergänzen sind.

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 Piritramid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Piritramid 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~~)**

1) **Störung durch Opioidkonsum (*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 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).

Dauer der Behandlung

[Arzneimittelname] soll nicht länger als notwendig angewendet werden.

- Abschnitt 4.4

Der bestehende Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden (vorhandener Wortlaut des betreffenden Warnhinweises sollte gegebenenfalls durch den folgenden Absatz ersetzt werden):

Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie [Arzneimittelname] können sich eine Toleranz und eine physische und/oder psychische Abhängigkeit 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 Vorgesichte (Eltern oder Geschwister), bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen in der persönlichen Vorgesichte (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***

Sofern die UAW „Toleranz“ in Abschnitt 4.8 bereits mit einer anderen Häufigkeit enthalten ist, soll die genannte Häufigkeit beibehalten werden.

Die folgende Nebenwirkung soll unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ ergänzt werden:

Toleranz

Die folgenden Informationen sollten unter Unterabschnitt c ergänzt werden. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Toleranz

Bei wiederholter Anwendung kann sich eine Toleranz entwickeln.

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 durch den folgenden **fett hervorgehobenen und gegebenenfalls unterstrichenen Text ersetzt werden.***

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Toleranz, Abhängigkeit und Sucht

Dieses Arzneimittel enthält das Opioid Piritramid. Es kann abhängig oder süchtig machen.

Die wiederholte Anwendung von Opioiden kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam ist (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 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 („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 unter „Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] abbrechen).

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 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 in diesem Abschnitt unter „Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] abbrechen).

2) Wechselwirkungen mit Gabapentinoiden

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Zentral dämpfende Substanzen wie Barbiturate, Benzodiazepine, Neuroleptika, Phenothiazinderivate, Allgemeinanästhetika und andere nicht-selektive Hypnotika sowie nicht-selektive zentral dämpfende Substanzen (z. B. Alkohol) können die atemdepressive Wirkung von Opioiden (einschließlich Dipidolor) durch verschiedene Mechanismen verstärken. Wenn Patienten diese zentral dämpfenden Substanzen erhalten haben, soll die Dosis von Dipidolor verringert werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Dipidolor bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen. **Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für eine Opioidüberdosierung, Atemdepression und Tod.**

Nach Anwendung von Dipidolor soll die Dosis anderer zentral dämpfender Substanzen auf die niedrigste wirksame Dosis verringert werden. Dies ist insbesondere nach einer Operation von Bedeutung, da eine tiefe Analgesie von einer merklichen Atemdepression begleitet wird, die während der postoperativen Periode anhalten oder wieder auftreten kann. Die Anwendung einer zentral dämpfenden Substanz, wie eines Benzodiazepins, während dieser Periode kann das Risiko einer Atemdepression überproportional erhöhen

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

<Informieren Sie Ihren <Arzt> <oder> <Apotheker> wenn Sie andere Arzneimittel <einnehmen> <anwenden>, kürzlich andere Arzneimittel <eingenommen> <angewendet> haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel <einzunehmen> <anzuwenden>.>

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie, Nervenschmerzen oder einer Angststörung (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für eine Opioidüberdosierung und Atemdepression und kann lebensbedrohlich sein.

3) Informationen zum Stillen

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6

Der folgende Text (fett gedruckt) soll im Absatz zum Stillen in Abschnitt 4.6 ergänzt werden.

Piritramid wurde im Kolostrum von Frauen nachgewiesen, die mit Piritramid behandelt wurden, jedoch in geringer Konzentration. Es ist nicht bekannt, ob Piritramid in die Muttermilch übergeht. Da jedoch bekannt ist, dass andere Opioide in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob Dipidolor abzusetzen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	25. Januar 2026
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. März 2026