

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Tapentadol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Risiko einer Opioidgebrauchsstörung (opioid use disorder, OUD – einschließlich Drogenabhängigkeit/Drogenmissbrauch) und Überdosierung aus Spontanmeldungen, der Fachliteratur und im Hinblick auf einen plausiblen Wirkmechanismus/Wirkung von Opioiden und unter Berücksichtigung der bestehenden Hinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Tapentadol enthaltenden Arzneimitteln entsprechend zu ändern ist, einschließlich eines Black-Box-Warnhinweises in der Produktinformation.

Angesichts der verfügbaren Daten zur versehentlichen Exposition aus Spontanmeldungen und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Packungsbeilage von Tapentadol-haltigen Arzneimitteln zu ändern ist, um auf die Notwendigkeit hinzuweisen, das Arzneimittel an einem sicheren Ort aufzubewahren.

Angesichts der verfügbaren Daten zur Wechselwirkung zwischen Opioiden und Anticholinergika aus Spontanmeldungen und der Fachliteratur sowie im Hinblick auf einen plausiblen Wirkmechanismus und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Tapentadol-haltigen Arzneimitteln geändert werden sollten, um die Wechselwirkung mit Anticholinergika zu berücksichtigen.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und Begründungen 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 Tapentadol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Tapentadol enthält/enhalten, 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 Absetzen der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit [Name des Arzneimittels] 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 der Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, das Absetzen der Behandlung zu erwägen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Therapie mit [Name des Arzneimittels] 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

[Name des Arzneimittels] sollte nicht länger als nötig angewendet werden.

[...]

Absetzen der Behandlung

~~Nach abruptem Absetzen der Behandlung mit Tapentadol können Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn ein Patient die Therapie mit Tapentadol nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Entzugsserscheinungen zu vermeiden.~~

- Abschnitt 4.4

[...]

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden **wie [Name des Arzneimittels]** 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 [Name des Arzneimittels] kann es zu einer Überdosierung und/oder zum Tod kommen.

Das Risiko, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln, ist bei Patienten mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte (Eltern oder Geschwister) von Suchtmittelmissbrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung), bei aktuellen Tabakkonsumenten oder bei Patienten mit einer persönlichen Vorgeschichte anderer psychischer Störungen (z. B. schwere Depressionen, Angstzustände und Persönlichkeitsstörungen) erhöht.

Vor Beginn der Behandlung mit [Name des Arzneimittels] 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 eines Suchtverhaltens (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 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von [Name des Arzneimittels] und Anticholinergika oder Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung (z.B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antipsychotika, Muskelrelaxanzien, Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit) kann zu verstärkten anticholinergen Nebenwirkungen führen.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit einer Häufigkeit „gelegentlich“ nur für schnellfreisetzende Darreichungsformen hinzugefügt werden:

Arzneimittelabhängigkeit

Unter der Tabelle der Nebenwirkungen sollte folgender Absatz hinzugefügt werden:

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] 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).

- Abschnitt 4.9

Die Anzeichen einer Überdosierung sollten wie folgt korrigiert werden:

Die Erfahrungen mit einer Überdosierung von Tapentadol beim Menschen sind ~~sehr~~ begrenzt. [...] Zu diesen Symptomen zählen grundsätzlich, bezogen auf das klinische Bild, insbesondere Miosis, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Krämpfe und Atemdepression bis hin zum Atemstillstand, **die tödlich sein können.**

Packungsbeilage

- Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] beachten?

[...]

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [Name des Arzneimittels] <einnehmen> <anwenden>, wenn Sie:

[...]

- ~~oder ein Familienmitglied jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Medikamente oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).~~
- ~~Raucher sind.~~
- ~~schon einmal psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder Persönlichkeitsstörung) oder wegen einer anderen psychischen Erkrankung von einem Psychiater behandelt worden sind.~~

[...]

Gewöhnung, Abhängigkeit und Sucht

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

Dieses Arzneimittel enthält Tapentadol und ist ein Opioid-**Arzneimittel**. Die wiederholte Anwendung von Opioiden ~~en~~ Schmerzmitteln **kann** dazu dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam wird (Sie gewöhnen sich daran, **was als Toleranz bezeichnet wird**). Sie ~~Die wiederholte~~ **<Einnahme><Anwendung> von [Name des Arzneimittels] kann** auch zu Abhängigkeit, ~~und~~ 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.**

Wenn Sie Bedenken haben, dass Sie von [Name des Arzneimittels] abhängig werden könnten, sollten Sie unbedingt Ihre Ärztin/Ihren Arzt konsultieren. Die Anwendung (auch in therapeutischen Dosen) kann zu einer körperlichen Abhängigkeit führen, die bei plötzlichem Absetzen des Arzneimittels Entzugserscheinungen und ein Wiederauftreten der Probleme zur Folge haben kann. [Name des Arzneimittels] kann zu körperlicher und psychischer Abhängigkeit führen. Wenn Sie zu Medikamentenmissbrauch neigen oder von Medikamenten abhängig sind, sollten Sie diese Tabletten nur über kurze Zeiträume und unter strenger ärztlicher Aufsicht einnehmen.

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 [Name des Arzneimittels] 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 [Name des Arzneimittels] 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, das Arzneimittel weiter <einnehmen> <anwenden> zu 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 <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 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 [Name des Arzneimittels] abbrechen“).

[...]

<Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] zusammen mit anderen Arzneimitteln
[...]

Bei gleichzeitiger Anwendung von [Name des Arzneimittels] und den folgenden Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung kann das Risiko von Nebenwirkungen erhöht sein:

- **Arzneimittel zur Behandlung von Depression.**
 - **Arzneimittel zur Behandlung von Allergien, Reisekrankheit oder Übelkeit (Antihistaminika oder Antiemetika).**
 - **Arzneimittel zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen (Antipsychotika oder Neuroleptika).**
 - **Muskelrelaxantien.**
 - **Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung.**
- Abschnitt 3, Wie ist [Name des Arzneimittels] <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 [Name des Arzneimittels] 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 „Wenn Sie die <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] abbrechen“ unten).

Wenn Sie eine größere Menge von [Name des Arzneimittels] <eingenommen> <angewendet> haben, als Sie sollten

Nach der <Einnahme> <Anwendung> sehr hoher Dosen können folgende Symptome auftreten:

Stecknadelpupillen, Erbrechen, Blutdruckabfall, schneller Herzschlag, Kollaps, Bewusstseinsstörung oder Koma (tiefe Bewusstlosigkeit), epileptische Anfälle, gefährlich langsame oder flache Atmung oder Atemstillstand, **die zum Tod führen können.**

In diesem Fall sollte sofort ein Arzt gerufen werden!

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgende Nebenwirkung sollte mit der Häufigkeit „gelegentlich“ nur für schnellfreisetzende Darreichungsformen hinzugefügt werden:

Arzneimittelabhängigkeit

- Abschnitt 5 Wie ist [Name des Arzneimittels] aufzubewahren?

Die folgenden Informationen sollten hinzugefügt werden. Wenn bereits Text zu Lagerungsempfehlungen vorhanden ist (z. B. zu Temperatur oder verschlossenem Raum), fügen Sie den neuen Text je nach Bedarf direkt über oder direkt unter den vorhandenen Informationen ein.

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 Juli 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	7. September 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. November 2025