

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for ketamin, er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Efter evaluering i rapporteringsintervallet er signalbegivenhederne i de øvre urinveje blevet bestemt til at være en vigtig identificeret risiko for ketamin, der er omfattet af de vigtige identificerede risici i urinvejsrelaterede bivirkninger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede, at bivirkninger i urinvejen, herunder blærebetændelse, er en kendt virkning i forbindelse med ketaminmisbrug, og i fremskredet stadium kan der udvikles hydronefroze, skade på ureter og nedsat nyrefunktion.

I betragtning af den kumulative gennemgang, der blev foretaget som reaktion på den tidligere periodiske sikkerhedsopdateringsrapport, dataene fra denne rapporteringsperiode, beslutningen taget af indehaveren af markedsføringstilladelsen om at ajourføre det nuværende *Core Data Sheet* og bemærkningerne fra både indehaveren af markedsføringstilladelsen og medlemsstaterne omkring den foreløbige vurderingsrapport, er det PRAC's opfattelse, at en forbindelse mellem ketamin og nyre- og urinvejsproblemer ikke kan udelukkes, og de fleste urinvejssygdomme er relateret til ketaminmisbrug. Derfor anbefaler PRAC, at afsnit 4.4 i produktresuméet opdateres for at tilføje "akut nyreskade, hydronefroze og ureteral lidelse".

Indlægssedlen og afsnit 4.8 i produktresuméet bør ikke opdateres. PRAC fandt det ikke hensigtsmæssigt at inkludere oplysninger om disse bivirkninger i forbindelse med misbrug i patientindlægssedlen.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ketamin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ketamin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende ketamin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Afsnit 4.4

En advarsel bør revideres som følger:

Langsigtet brug

Tilfælde af blærebetændelse, herunder hæmoragisk blærebetændelse, **akut nyreskade, hydronefroser og ureterale lidelser** er blevet rapporteret hos patienter, der benytter ketamin på langt sigt, **især i forbindelse med ketaminmisbrug**. ~~(Denne~~ Disse bivirkninger opstår hos patienter, som får langvarig ketaminbehandling i en periode på mellem 1 måned og flere år).

Hepatotoksicitet er også blevet rapporteret hos patienter med langvarig brug (> 3 dage).

Narkotikamisbrug og afhængighed

Ketamin er rapporteret som brugt som misbrugsstof. Rapporter tyder på, at ketamin giver en række forskellige symptomer, herunder, men ikke begrænset til, flashbacks, hallucinationer, dysfori, angst, søvnløshed eller desorientering. **Der er også rapporteret uønskede bivirkninger: se "Langsigtet brug"**.

~~Der er også rapporteret tilfælde af blærebetændelse, herunder hæmoragisk blærebetændelse og tilfælde af hepatotoksicitet.~~ Personer med tidligere stofmisbrug eller afhængighed kan udvikle ketaminafhængighed og -tolerance. Derfor bør ketamin ordineres og indgives med forsigtighed.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	8. september 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	7. november 2019