

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for promethazin er de videnskabelige konklusioner følgende:

På baggrund af tilgængelige data om risici fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC en årsagssammenhæng mellem promethazin og psykiatriske og neurologiske bivirkninger, malignt neuroleptikasyndrom, QT-forlængelse (inklusive Torsades de Pointes), trombocytopeni (for de lægemidler, der ikke allerede har en bredere term, såsom bloddyskrasi), og muligheden for vævsskade i forbindelse med intravenøs administration for at være mindst en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter til systemisk administration (orale formuleringer og parenterale formuleringer), der indeholder promethazin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen /-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for promethazin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende promethazin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

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

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst gennemstreget)

Orale formuleringer:

Produktresumé

Pkt. 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

QT-interval

Da phenothiaziner kan forlænge QT-intervallet, anbefales det at udvise forsigtighed ved behandling af patienter med udtalt bradykardi, kardiovaskulær sygdom, arveligt langt QT-interval og samtidig brug med lægemidler, der medfører QT-forlængelse.

- Pkt. 4.5

Der skal udvises særlig forsigtighed, når promethazin anvendes samtidig med andre lægemidler, der medfører QT-forlængelse, herunder lægemidler som antipsykotika, dvs. visse phenothiaziner (chlorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, amisulprid, tiaprid), pimozid, haloperidol, droperidol, citalopram, halofantrin, metadon, pentamidin og moxifloxacin.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Hjerte med hyppigheden ”ikke kendt”:

QT-forlængelse, Torsades de Pointes

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Nervesystemet med hyppigheden ”ikke kendt”:

malignt neuroleptikasyndrom, psykomotorisk hyperaktivitet

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Psykiske forstyrrelser med hyppigheden ”ikke kendt”:

hallucinationer, aggression

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Blod og lymfesystem med hyppigheden ”ikke kendt”:

trombocytopeni

- Pkt. 4.9

Anbefalingerne for tegn og symptomer på overdosering bør ændres som følger:

Forlænget QT-interval og tilfælde af svære arytmier med dødelig udgang er beskrevet ved overdosering af phenothiaziner.

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager <produkt navn>:

hvis du har alvorlige hjerte problemer

hvis du eller din familie tidligere har haft hjertesygdomme

hvis du har uregelmæssige hjerteslag

Brug af andre lægemidler sammen med *[...]*

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage nogle af følgende lægemidler:

lægemidler, der kan påvirke din hjerterytme

- Afsnit 4

Hyppighed "ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)":

Unormal elektrisk aktivitet i hjertet, der påvirker dets rytme, herunder livstruende rytme forstyrrelser

En alvorlig reaktion med feber, stive muskler, ændring af blodtryk og koma (malignt neuroleptikasyndrom)

Lavt antal blodplader (som kan føre til blødning og blå mærker)

Rastløshed

Hallucinationer

Aggression

Parenterale formuleringer:

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Vævsskade, herunder gangræn

Intravenøs injektion skal udføres med yderste forsigtighed for at undgå ekstravasation eller utilsigtet intraarteriel injektion, hvilket kan føre til nekrose og perifert gangræn. Hvis en patient klager over smerter under intravenøs injektion, skal injektionen straks stoppes, da dette kan være tegn på ekstravasation eller utilsigtet intraarteriel injektion. Intramuskulær injektion skal også udføres omhyggeligt for at undgå utilsigtet subkutan injektion, hvilket kan føre til lokal nekrose.

QT-interval

Da phenothiaziner kan forlænge QT-intervallet, tilrådes forsigtighed ved behandling af patienter med udtalt bradykardi, kardiovaskulær sygdom, med en arvelig form for forlængelse af QT-intervallet og samtidig brug med andre produkter, der fører til QT-forlængelse.

- Pkt. 4.5

Der skal udvises særlig forsigtighed, når promethazin anvendes samtidig med andre lægemidler, der fører til QT-forlængelse, herunder lægemidler såsom antipsykotika, dvs. visse phenothiaziner (chlorpromazin, levomepromazin), benzamider (sulpirid, amisulprid, tiaprid), pimozid, haloperidol, droperidol, citalopram, halofantrin, metadon, pentamidin og moxifloxacin.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Hjertelidelser med hyppigheden ”ikke kendt”:

QT-forlængelse, torsades de pointes

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Psykiske forstyrrelser med hyppigheden ”ikke kendt”:

hallucinationer, aggression

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Nervesystemet med hyppigheden ”ikke kendt”:

maligt neuroleptikasyndrom, psykomotorisk hyperaktivitet

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Blod og lymfesystem med hyppigheden ”ikke kendt”:

trombocytopeni

- Pkt. 4.9

Anbefalingerne for tegn og symptomer på overdosering bør ændres som følger:

Forlænget QT-interval og tilfælde af svære arytmier med dødelig udgang er beskrevet ved overdosering af phenothiaziner.

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tal med din læge, før du får <produktnavn> hvis:

Du har alvorlige hjerteproblemer

Du har en personlig eller familiær anamnese med hjertesygdom

Du har uregelmæssig hjerterytme

Brug af andre lægemidler sammen med [...]]

Fortæl det også til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager, for nylig har taget eller måske vil tage noget af følgende:

lægemidler, der kan påvirke din hjerterytme

- Afsnit 3

Sådan får du lægemidlet

Hvis du føler en brændende fornemmelse eller smerter under eller kort tid efter påføringen, skal du straks fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet.

- Afsnit 4

Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Unormal elektrisk aktivitet i hjertet, der påvirker dets rytme, herunder livstruende rytmeforstyrrelser

En alvorlig reaktion med feber, stive muskler, ændring af blodtryk og koma (malignt neuroleptikasyndrom)

Lavt antal blodplader (som kan føre til blødning og blå mærker)

Rastløshed

Hallucinationer

Aggression

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af dette standpunkt

Tidsplan for gennemførelsen af dette standpunkt

Vedtagelse af CMDh's standpunkt:	CMDh's møde i december 2024
Overførsel til de nationale kompetente myndigheder af oversættelserne af bilagene til stillingen:	27. januar 2025
Gennemførelse af medlemsstaternes standpunkt (indsendelse af ændring for indehaveren af markedsføringstilladelsen):	27. marts 2025