

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

Infolge der Auswertung während des Berichtszeitraum wurde das Signal „Ereignisse des oberen Harntrakts“ als bedeutsames identifiziertes Risiko (*important identified risk*) von Ketamin bestimmt und unter dem bedeutsamen identifizierten Risiko „unerwünschte Ereignisse des Harntrakts“ zusammengefasst. Der Zulassungsinhaber zog den Schluss, dass unerwünschte Ereignisse des Harntrakts, einschließlich Zystitis, eine bekannte Auswirkung eines Ketaminmissbrauchs sind und im fortgeschrittenen Stadium zu Hydronephrose, Harnleiterschäden und Nierenfunktionsstörung führen können.

Unter Berücksichtigung der kumulativen Prüfung als Antwort auf die vorhergehende Beurteilung des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) sowie der Daten des betreffenden Berichtszeitraums, der Entscheidung des Zulassungsinhabers zur Aktualisierung des Stammdatenblatts (*Core Data Sheet*, CDS) und der Anmerkungen sowohl des Zulassungsinhabers als auch der Mitgliedstaaten zum vorläufigen Beurteilungsbericht ist der Pharmakovigilanzausschuss der EMA (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) der Meinung, dass ein Zusammenhang zwischen Ketamin und Nieren- und Harnwegsstörungen nicht ausgeschlossen werden kann und die meisten Ereignisse des Harntrakts mit einem Ketaminmissbrauch in Verbindung stehen. Der PRAC empfiehlt somit eine Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der aktuellen Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) unter Hinzufügung von „akuter Nierenschädigung, Hydronephrose und Harnleiterstörungen“.

Die Packungsbeilage und Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) sind nicht zu aktualisieren. Der PRAC hielt es nicht für angemessen, Angaben über diese unerwünschten Reaktionen in Zusammenhang mit einem Missbrauch in die Packungsbeilage aufzunehmen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen 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 Ketamin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ketamin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Ketamin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend 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 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Langzeitanwendung

Bei Patienten, die Ketamin über einen längeren Zeitraum erhielten, wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, **akuter Nierenschädigung, Hydronephrose und Harnleiterstörungen** berichtet, **insbesondere bei Ketaminmissbrauch**. (~~Diese~~**Diese** unerwünschten Reaktionen entwickelten sich bei Patienten mit Langzeitbehandlung mit Ketamin nach einem Zeitraum von 1 Monat bis mehrere Jahre).

Bei Patienten mit länger dauernder Anwendung (länger als 3 Tage) wurde auch über das Auftreten von Hepatotoxizität berichtet.

Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit

Es liegen Berichte über Arzneimittelmissbrauch mit Ketamin vor. Diese Berichte legen nahe, dass Ketamin zu einer Reihe von Symptomen führen kann, wie u. a. das Wiedererleben früherer Gefühlszustände, Halluzinationen, Dysphorie, Angst, Schlaflosigkeit und Desorientierung.

Unerwünschte Wirkungen wurden ebenfalls berichtet: siehe „Langzeitanwendung“.

~~Des Weiteren wurden Fälle von Zystitis, einschließlich hämorrhagischer Zystitis, und von Hepatotoxizität berichtet.~~ Personen mit Arzneimittelmissbrauch oder -abhängigkeit in der Anamnese können eine Abhängigkeit oder Toleranz von Ketamin entwickeln. Besondere Vorsicht ist daher sowohl für das Verordnen als auch für die Verabreichung von Ketamin geboten.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	8. September 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	7. November 2019