

## **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 Pholcodin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die kumulativen Daten zur "Akuten generalisierten exanthematischen Pustulose" (AGEP) unter Pholcodin wurden überprüft. Insgesamt wurden kumulativ nach dem Inverkehrbringen 14 Fälle von AGEP nach Markteinführung von Pholcodin identifiziert.

In vier Fällen wurde ebenfalls ein mitangeschuldetes Medikament genannt, von dem bekannt ist, dass es AGEP auslösen kann.

In der Mehrzahl der Fälle wurde jedoch kein anderes Medikament gleichzeitig verabreicht oder es wurde ein Medikament gegeben, von dem nicht bekannt ist, dass es schwere Hautreaktionen auslöst.

In zwei Fällen mit gleichzeitiger Behandlung mit Begleitmedikation weist die gemeldete Zeitabfolge auf Pholcodin hin statt auf die mitangeschuldeten Medikamente. Ein kausaler Zusammenhang mit Pholcodin erscheint plausibler als ein kausaler Zusammenhang mit den mitangeschuldeten Arzneimitteln. Darüber hinaus war in sechs Fällen Pholcodin das einzige angeschuldete Arzneimittel. In mehr als 90% der Fälle ist AGEP auf Medikamenteneinnahme zurückzuführen. In einigen Fällen scheint Pholcodin die plausibelste Ursache für das Auftreten von AGEP zu sein. Bei der Mehrzahl der Fälle wurde eine positive Dechallenge gemeldet, darunter fünf Fälle, in denen Pholcodin das einzige mitangeschuldete Arzneimittel war. In einem Fall waren die durchgeführten Allergietests für das pholcodinhaltige Produkt positiv und für das mitangeschuldete Arzneimittel negativ.

Unter Berücksichtigung der Patientenexposition kam der PRAC zu dem Schluss, dass zwischen Pholcodin und dem Auftreten von AGEP ein begründeter kausaler Zusammenhang besteht und dass eine Änderung der Produktinformation notwendig ist, um die Verschreibenden und Patienten zu informieren und im Falle des Auftretens von AGEP eine frühzeitige Unterbrechung der Behandlung zu ermöglichen.

Auf der Grundlage der Überprüfung der Daten nach dem Inverkehrbringen empfiehlt der PRAC die Aktualisierung der Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation durch Aufnahme der Nebenwirkung "Akute generalisierte exanthematische Pustulose" mit einer Häufigkeit „nicht bekannt“. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

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 Pholcodin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Pholcodin enthält/enthalten, 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 Pholcodin 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

Es sollte ein Warnhinweis wie folgt hinzugefügt werden:

**Bei Patienten, die mit <Name des Arzneimittels> behandelt wurden, wurden schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) gemeldet. Diese treten höchstwahrscheinlich in der ersten Woche auf und können lebensbedrohlich oder tödlich sein. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome informiert und genau auf Hautreaktionen beobachtet werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte <Name des Arzneimittels> sofort abgesetzt werden.**

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) unerwünschte(n) Reaktion(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit einer Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

**Akute generalisierte exanthematische Pustulose (siehe Abschnitt 4.4)**

## Packungsbeilage

- Abschnitt 2 :

<Name des Arzneimittels> darf nicht eingenommen werden:

**Wenn Sie jemals nach der Einnahme von <drug> oder anderen <related drug> einen schweren Hautausschlag hatten oder sich Blasen und/oder Wunden im Mund entwickelt haben.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

**Bei der Anwendung von <Name des Arzneimittels> wurden schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich der akuten generalisierten exanthematösen Pustulose (AGEP), berichtet. AGEP ist ein generalisierter, roter, schuppiger Ausschlag mit Beulen unter der Haut und Bläschen, die mit Fieber assoziiert sind. Häufigste betroffene Stellen: Hauptsächlich an den Hautfalten, am Torso und an den oberen Gliedmaßen. Das höchste Risiko für das Auftreten schwerer Hautreaktionen besteht vor allem in der ersten Woche der Behandlung. Wenn Sie einen schweren Hautausschlag oder eines dieser Hautsymptome entwickeln, stellen Sie die Einnahme von <Name des Arzneimittels> ein und wenden Sie sich sofort an einen Arzt.**

- Abschnitt 4

**Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nichtabschätzbar**

**Generalisierter Hautausschlag, rot und schuppig mit Beulen unter der Haut und Bläschen, die zu Beginn der Behandlung mit Fieber assoziiert sind (generalisierte akute exanthematische Pustulose). Wenn Sie diese Symptome entwickeln, nehmen Sie <Name des Arzneimittels> nicht weiter ein und wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder suchen Sie einen solchen auf.**



### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	15. März 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	14. Mai 2020