

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 Promethazin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zu Risiken aus der Literatur, Spontanmeldungen, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in einigen Fällen, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Promethazin und psychiatrischen und neurologischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, malignem neuroleptischem Syndrom, QT-Verlängerung (einschließlich Torsade de pointes), Thrombozytopenie (bei Arzneimitteln, die nicht bereits einen weiter gefassten Begriff wie Blutdyskrasien aufführen) und dem Potenzial für Gewebeschäden im Zusammenhang mit einer intravenösen Verabreichung zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln zur systemischen Anwendung (orale Darreichungsformen und parenterale Darreichungsformen), die Promethazin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung 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 Promethazin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Promethazin 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~~)

Darreichungsformen zum Einnehmen:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

QT-Intervall

Da Phenothiazine das QT-Intervall verlängern können, ist bei behandelten Patienten mit ausgeprägter Bradykardie, kardiovaskulärer Erkrankung, einer erblichen Form der Verlängerung des QT-Intervalls und gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen, Vorsicht geboten.

- Abschnitt 4.5

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Promethazin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die zu einer QT-Verlängerung führen, einschließlich Arzneimitteln wie Antipsychotika, z. B. einige Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin), Benzamide (Sulpirid, Amisulprid, Tiaprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Citalopram, Halofantrin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

QT-Verlängerung, Torsade de pointes

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

malignes neuroleptisches Syndrom, psychomotorische Hyperaktivität

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Halluzinationen, Aggression

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Thrombozytopenie

- Abschnitt 4.9

Die Empfehlungen für Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sollten wie folgt geändert werden:

Bei einer Überdosierung von Phenothiazinen wurden eine Verlängerung des QT-Intervalls und Fälle schwerer Arrhythmien mit tödlichem Ausgang beschrieben.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Besprechen Sie vor der Einnahme von [Arzneimittelname] mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, ob:

Sie an schweren Herzproblemen leiden

Sie eine persönliche oder familiäre Vorgeschichte von Herzerkrankungen haben

Sie einen unregelmäßigen Herzschlag haben

Einnahme von [...] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie außerdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen, einzunehmen:

Arzneimittel, die Ihren Herzrhythmus beeinflussen können

- Abschnitt 4

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Anormale elektrische Aktivität des Herzens, die den Herzrhythmus beeinflusst, einschließlich lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen

Eine schwerwiegende Reaktion mit Fieber, Muskelsteifheit, Veränderungen des Blutdrucks und Koma (neuroleptisches malignes Syndrom)

Niedrige Blutplättchenzahl (was zu Blutungen und blauen Flecken führen kann)

Ruhelosigkeit

Halluzinationen

Aggressivität

Parenterale Darreichungsformen:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Gewebeverletzung, einschließlich Gangrän

Die intravenöse Injektion sollte mit äußerster Sorgfalt durchgeführt werden, um eine Extravasation oder unbeabsichtigte intraarterielle Injektion zu vermeiden, die zu Nekrose und peripherem Gangrän führen könnte. Falls sich ein Patient während einer intravenösen Injektion über Schmerzen beschwert, brechen Sie die Injektion sofort ab, da dies ein Anzeichen einer Extravasation oder einer versehentlichen intraarteriellen Injektion sein kann. Die intramuskuläre Injektion muss ebenfalls sorgfältig durchgeführt werden, um eine unbeabsichtigte subkutane Injektion, die zu einer lokalen Nekrose führen könnte, zu vermeiden.

QT-Intervall

Da Phenothiazine das QT-Intervall verlängern können, ist bei der Behandlung von Patienten mit ausgeprägter Bradykardie, kardiovaskulärer Erkrankung, mit einer hereditären Form der Verlängerung des QT-Intervalls und der gleichzeitigen Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die zu einer QT-Verlängerung führen, Vorsicht geboten.

- Abschnitt 4.5

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Promethazin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die zu einer QT-Verlängerung führen, einschließlich Arzneimitteln wie etwa Antipsychotika, d. h. einige Phenothiazine (Chlorpromazin, Levomepromazin), Benzamide (Sulpirid, Amisulprid, Tiaprid), Pimozid, Haloperidol, Droperidol, Citalopram, Halofantrin, Methadon, Pentamidin und Moxifloxacin.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

QT-Verlängerung, Torsade de pointes

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Psychiatrische Erkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Halluzinationen, Aggression

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

malignes neuroleptisches Syndrom, psychomotorische Hyperaktivität

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Thrombozytopenie

- Abschnitt 4.9

Die Empfehlungen für Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sollten wie folgt geändert werden:

Bei einer Überdosierung von Phenothiazinen wurden eine Verlängerung des QT-Intervalls und Fälle schwerer Arrhythmien mit tödlichem Ausgang beschrieben.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Besprechen Sie vor der Anwendung von [Arzneimittelname] mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, ob:

Sie an schweren Herzproblemen leiden

Sie eine persönliche oder familiäre Vorgeschichte von Herzerkrankungen haben

Sie einen unregelmäßigen Herzschlag haben

Anwendung von [...] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie außerdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen, einzunehmen:

Arzneimittel, die Ihren Herzrhythmus beeinflussen können

- Abschnitt 3

Wie ist [Arzneimittelname] anzuwenden?

Wenn Sie während oder kurz nach der Anwendung Brennen oder Schmerzen verspüren, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

- Abschnitt 4

Häufigkeit „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“:

Anormale elektrische Aktivität des Herzens, die den Herzrhythmus beeinflusst, einschließlich lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen

Eine schwerwiegende Reaktion mit Fieber, Muskelsteifheit, Veränderungen des Blutdrucks und Koma (neuroleptisches malignes Syndrom)

Niedrige Blutplättchenzahl (was zu Blutungen und blauen Flecken führen kann)

Ruhelosigkeit

Halluzinationen

Aggressivität

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. Januar 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27. März 2025