

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 Tiagabin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesicht der vorliegenden Daten zu

- Gedächtnisstörungen in Verbindung mit einer Überdosierung aus Spontanberichten, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs mit einem positiven Dechallenge in 2 Fällen,
- Gedächtnisstörungen, die bei der empfohlenen Dosierung auftraten, aus Spontanberichten, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs und eines positiven Dechallenge in einigen Fällen,

sieht der PRAC zumindest eine begründete Möglichkeit für einen Kausalzusammenhang zwischen Tiagabin und Amnesie. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Tiagabin enthalten, entsprechend anzupassen ist.

Angesichts detaillierter Daten zu Dyskinesie, die in Zusammenhang mit einer Überdosierung im Rahmen einer klinischen Studie und aus Spontanberichten vorliegen – einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in einigen Fällen – sieht der PRAC zumindest eine begründete Möglichkeit für einen Kausalzusammenhang zwischen Tiagabin und Dyskinesie im Kontext einer Überdosierung. Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Tiagabin enthalten, entsprechend anzupassen ist.

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 Tiagabin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Tiagabin 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 Tiagabin 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 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufzunehmen: **Amnesie**

Erfahrungen nach der Marktzulassung:

Berichte nach der Zulassung des Arzneimittels haben gezeigt, dass die Anwendung von {X} mit dem erstmaligen Auftreten von Krampfanfällen und Status epilepticus bei Patienten ohne vorbekannte Epilepsie, die mit Tiagabin in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet behandelt werden, in Zusammenhang stehen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Anwendungsbeobachtung gab es Berichte über verschwommenes Sehen, Erbrechen, Ataxie, anormalen Gang, Sprachstörungen, Feindseligkeit, Schlaflosigkeit, bullöse Dermatitis, vesikulobullösen Hautausschlag, ~~und~~ Muskelzuckungen **und Amnesie. In den Fallberichten trat eine Amnesie innerhalb von Tagen nach Therapiebeginn mit Tiagabin oder einer Dosiserhöhung auf und war nach dem Absetzen von Tiagabin oder einer Dosisreduktion reversibel.**

- Abschnitt 4.9

Die Symptome einer Überdosierung sind wie folgt anzupassen:

Symptome, die bei einer Überdosierung von {X} allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln am häufigsten auftreten, sind Krampfanfälle einschließlich Status epilepticus bei Patienten mit oder ohne zugrundeliegende Anfallsleiden, stummes und zurückgezogenes Verhalten des Patienten, **Amnesie**, Koma, Spike-Wave-Stupor, Enzephalopathie, Schläfrigkeit, **Dyskinesie**, Myoklonus, Tremor, Ataxie oder Koordinationsstörungen, Schwindelgefühl, Sprachstörungen, Feindseligkeit, Ruhelosigkeit und Erbrechen. Im Zusammenhang mit Krampfanfällen wurde Atemdepression beobachtet.

Nach der Zulassung wurden keine Überdosierungen mit Todesfolge in Zusammenhang mit {X} allein (Dosierung bis zu 720 mg) gemeldet, allerdings benötigten einige Patienten Intubation und Beatmung als Teil der Behandlung ihres Status epilepticus.

Bei Vorliegen einer Überdosierung wird die standardmäßige symptomatische Behandlung empfohlen. Im Fall von schweren Überdosierungen ist eine stationäre Aufnahme zu empfehlen.

Packungsbeilage

- 3. Wie ist {X} einzunehmen?

[...] **Wenn Sie eine größere Menge von {X} eingenommen haben, als Sie sollten**

Die häufigsten Symptome einer Überdosierung mit {X} sind Krampfanfälle, gedämpftes (stummes) und zurückgezogenes Verhalten, **Gedächtnisverlust**, Koma, Schwierigkeiten bei der Koordination von Bewegungen, Schläfrigkeit, Schwindel, Verwirrung, Sprachstörungen, körperliche Unruhe, Zittern, **abnorme unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesie)**, unwillkürliche Muskelzuckungen, Erbrechen und Feindseligkeit.

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben oder wenn ein Kind Tabletten eingenommen hat, kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das nächste Krankenhaus. [...]

- 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht bis mäßig. Die meisten treten in den ersten Monaten der Behandlung auf und sind oft nur vorübergehend. Dazu können zählen:

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

Vorübergehender Gedächtnisverlust

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Februar 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10. April 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	09. Juni 2022