

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor promethazine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over risico's uit de literatuur, spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauwe tijdsrelatie, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen promethazine en ongewenste psychiatrische en neurologische reacties op geneesmiddelen, neuroleptisch maligne syndroom, QT-intervalverlenging (inclusief torsade de pointes), trombocytopenie [voor die geneesmiddelen die nog geen bredere term vermelden, zoals bloeddyscrasieën]), en de kans op weefselbeschadiging in verband met intraveneuze toediening op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten voor systemische toediening (orale en parenterale formuleringen) die promethazine bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor promethazine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) promethazine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

Orale formuleringen:

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd:

QT-interval

Aangezien fenothiazinen het QT-interval kunnen verlengen, is voorzichtigheid geboden bij behandelde patiënten met uitgesproken bradycardie, cardiovasculaire ziekte, met een erfelijke vorm van QT-intervalverlenging en gelijktijdig gebruik met andere producten die leiden tot QT-intervalverlenging.

- Rubriek 4.5

Speciale voorzichtigheid is vereist wanneer promethazine gelijktijdig wordt gebruikt met andere producten die leiden tot QT-intervalverlenging, waaronder geneesmiddelen zoals antipsychotica, d.w.z. sommige fenothiazines (chloorpromazine, levomepromazine), benzamiden (sulpiride, amisulpride, tiapride), pimozone, haloperidol, droperidol, citalopram, halofantrin, methadon, pentamidine en moxifloxacin.

- Rubriek 4.8

De volgende ongewenste reacties dienen te worden toegevoegd onder de systeem-/orgaanklasse 'Hartaandoeningen' met een frequentie 'niet bekend':

QT-intervalverlenging, torsade de pointes

De volgende ongewenste reacties dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Zenuwstelselaandoeningen' met een frequentie 'niet bekend':

neuroleptisch maligne syndroom, psychomotorische hyperactiviteit

De volgende ongewenste reacties dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Psychische stoornissen' met een frequentie 'niet bekend':

hallucinaties, agressie

De volgende ongewenste reacties dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Bloed- en lymfestelselaandoeningen' met een frequentie 'niet bekend':

trombocytopenie

- Rubriek 4.9

De aanbevelingen voor tekenen en symptomen van overdosis moeten als volgt worden gewijzigd:

Verlengd QT-interval en gevallen van ernstige aritmieën met fatale afloop zijn beschreven bij overdosering van fenothiazinen.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u het <geneesmiddel> gebruikt als:

u ernstige hartproblemen heeft;

in uw persoonlijke medische voorgeschiedenis of die van uw familie hartziekte voorkomt;

u een onregelmatige hartslag heeft.

Andere geneesmiddelen en [...]

Gebruikt u naast <fantasiennaam> een van de volgende geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort de volgende geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan ook aan uw arts of apotheker:

geneesmiddelen die uw hartritme kunnen beïnvloeden

- Rubriek 4

Frequentie 'niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)':

Abnormale elektrische activiteit van het hart die het hartritme beïnvloedt, waaronder levensbedreigende ritmestoornis

Een ernstige reactie met koorts, stijve spieren, veranderende bloeddruk en coma (neuroleptisch maligne syndroom)

Laag aantal bloedplaatjes (wat kan leiden tot bloeding en blauwe plekken)

Rusteloosheid

Dingen zien, voelen of horen die er niet zijn (hallucinaties)

Agressie

Parenterale formuleringen:

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd:

Weefselletsel, waaronder gangreen

Intraveneuze injectie moet met uiterste zorg worden uitgevoerd ter voorkoming van extravasatie of onbedoelde intra-arteriële injectie, wat kan leiden tot necrose en perifeer gangreen. Als een patiënt klaagt over pijn tijdens intraveneuze injectie, stop dan onmiddellijk met de injectie, omdat dit een teken kan zijn van extravasatie of onbedoelde intra-arteriële injectie. Intramusculaire injectie moet ook zorgvuldig worden uitgevoerd ter voorkoming van onbedoelde subcutane injectie, wat kan leiden tot lokale necrose.

QT-interval

Aangezien fenothiazinen het QT-interval kunnen verlengen, is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met uitgesproken bradycardie, cardiovasculaire ziekte, met een erfelijke vorm van QT-intervalverlenging en gelijktijdig gebruik met andere producten die leiden tot QT-intervalverlenging.

- Rubriek 4.5

Speciale voorzichtigheid is geboden wanneer promethazine gelijktijdig wordt gebruikt met andere producten die leiden tot QT-intervalverlenging, waaronder geneesmiddelen zoals antipsychotica, dat wil zeggen sommige fenothiazines (chloorpromazine, levomepromazine), benzamiden (sulpiride, amisulpride, tiapride), pimozone, haloperidol, droperidol, citalopram, halofantrine, methadon, pentamidine en moxifloxacin.

- Rubriek 4.8

De volgende ongewenste reacties dienen te worden toegevoegd onder de systeem-/orgaanklasse 'Hartaandoeningen' met een frequentie 'niet bekend':

QT-intervalverlenging, torsade de pointes

De volgende ongewenste reacties dienen te worden toegevoegd onder de systeem-/orgaanklasse 'Psychische stoornissen' met een frequentie 'niet bekend':

hallucinaties, agressie

De volgende ongewenste reacties dienen te worden toegevoegd onder de systeem-/orgaanklasse 'Zenuwstelselaandoeningen' met een frequentie 'niet bekend':

neuroleptisch maligne syndroom, psychomotorische hyperactiviteit

De volgende ongewenste reacties dienen te worden toegevoegd onder de systeem-/orgaanklasse 'Bloed- en lymfestelselaandoeningen' met een frequentie 'niet bekend':

trombocytopenie

- Rubriek 4.9

De aanbevelingen voor tekenen en symptomen van overdosis moeten als volgt worden gewijzigd:

Verlengd QT-interval en gevallen van ernstige aritmieën met fatale afloop zijn beschreven bij overdosering van fenothiazinen.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u het <geneesmiddel> gebruikt als:

u ernstige hartproblemen heeft;

in uw persoonlijke medische voorgeschiedenis of die van uw familie hartziekte voorkomt;

u een onregelmatige hartslag heeft.

Andere geneesmiddelen en [...]

Gebruikt u naast <fantasiennaam> een van de volgende geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort de volgende geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan ook aan uw arts of apotheker:

geneesmiddelen die uw hartritme kunnen beïnvloeden

- Rubriek 3

Het geneesmiddel krijgen

Als u een branderig gevoel of pijn voelt tijdens of kort na het aanbrengen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige.

- Rubriek 4

Frequentie 'niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)'.

Abnormale elektrische activiteit van het hart die het hartritme beïnvloedt, waaronder levensbedreigende ritmestoornis

Een ernstige reactie met koorts, stijve spieren, veranderende bloeddruk en coma (neuroleptisch maligne syndroom)

Laag aantal bloedplaatjes (wat kan leiden tot bloeding en blauwe plekken)

Rusteloosheid

Dingen zien, voelen of horen die er niet zijn (hallucinaties)

Agressie

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2024, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	27 januari 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	27 maart 2025