

## **Příloha I**

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny** v registraci

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) promethazinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné údaje o rizicích z literatury a spontánních hlášení, včetně v některých případech úzké časové souvislosti, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi promethazinem a psychiatrickými a neurologickými nežádoucími účinky léčivého přípravku, neuroleptickým maligním syndromem, prodloužením QT intervalu (včetně torsade de pointes), trombocytopenií (u léčivých přípravků, které zatím neuvádějí širší nežádoucí účinek, jako jsou krevní dyskrázie) a potenciálním poškozením tkání v souvislosti s intravenózním podáním přinejmenším za přiměřeně pravděpodobnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích pro systémové podání (perorální i parenterální lékové formy) obsahujících promethazin by měly být provedeny odpovídající změny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

### **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se promethazinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících promethazin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

## **Příloha II**

**Změny** v informacích o **přípravku** pro **léčivý přípravek** registrovaný / **léčivé přípravky** registrované na vnitrostátní úrovni

**Změny**, které mají být vloženy do **příslušných bodů** informací o **přípravku** (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~) >

Perorální lékové formy:

Souhrn **údajů** o **přípravku**

Bod 4.4

Je třeba doplnit toto upozornění:

QT interval

Vzhledem k tomu, že fenothiaziny mohou prodloužit QT interval, se u **léčených pacientů** s výraznou bradykardií, kardiovaskulárním **onemocněním, dědičnou** formou prodloužení QT intervalu a **souběžným** použitím s jinými **přípravky** vedoucím k prodloužení QT intervalu **doporučuje** opatrnost.

- Bod 4.5

Zvláštní opatrnosti je **zapotřebí** v **případě**, že se promethazin používá **souběžně** s jinými **přípravky** vedoucími k prodloužení QT intervalu, **včetně léčivých přípravků**, jako jsou antipsychotika, tj. **některé** fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), benzamidy (sulpirid, amisulprid, tiaprid), pimozid, haloperidol, droperidol, citalopram, halofantrin, methadon, pentamidin a moxifloxacin.

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Srdeční poruchy“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

Prodloužení QT intervalu, torsade de pointes

Do třídy orgánových systémů „Poruchy nervového systému“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

Neuroleptický maligní syndrom, psychomotorická hyperaktivita

Do třídy orgánových systémů „Psychiatrické poruchy“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

Halucinace, agresivita

Do třídy orgánových systémů „Poruchy krve a lymfatického systému“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

Trombocytopenie

- Bod 4.9

Doporučení ohledně známek a příznaků předávkování je třeba upravit takto:

**Při předávkování** fenothiaziny bylo popsáno prodloužení QT intervalu i **případy** závažných arytmií se smrtelnými následky.

## **Příbalová** informace

- Bod 2

Upozornění a opatření pro použití

Před podáním přípravku <název léčivého přípravku> se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

jestliže trpíte jakýmkoli závažnými **srdečními** potížemi

jestliže máte v osobní nebo rodinné anamnéze **srdeční onemocnění**

jestliže máte nepravidelný **srdeční** tep

Další léčivé přípravky a [...]

Svého **lékaře** nebo lékárníka informujte **rovněž** v **případě**, že užíváte, v nedávné **době** jste užíval(a) nebo možná budete užívat:

**léčivé přípravky**, které mohou ovlivnit Váš **srdeční** rytmus

- Bod 4

Frekvence „není známo (z dostupných údajů nelze určit)“:

Abnormální elektrická aktivita srdce, která **ovlivňuje** jeho rytmus, **včetně** život ohrožující poruchy **srdečního** rytmu

Závažná reakce s **horečkou**, ztuhlými svaly, **měnícím** se krevním tlakem a kómatem (neuroleptický maligní syndrom)

Nízké hladiny krevních **destiček** (což **může** vést ke krvácení a **tvorbě modřin**)

Neklid

Halucinace

Agresivita

Parenterální lékové formy:

#### Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba doplnit toto upozornění:

#### **Poranění tkáně, včetně gangrény**

Intravenózní injekce má být podána s extrémní opatrností, aby nedošlo k extravazaci nebo neúmyslnému intraarteriálnímu **injekčnímu** podání, což by mohlo vést k nekróze a periferní **gangréně**. Pokud si pacient **během** intravenózní injekce **stěžuje** na bolest, **okamžitě** podávání injekce **ukončete**, protože to **může** být známkou extravazace nebo neúmyslného intraarteriálního podání. Intramuskulární injekci je také nutné podávat s opatrností, aby se **předešlo** neúmyslnému subkutánnímu **injekčnímu** podání, které by mohlo vést k lokální nekróze.

#### QT interval

Vzhledem k tomu, že fenothiaziny mohou prodloužit QT interval, se u **léčených pacientů** s výraznou bradykardií, kardiovaskulárním **onemocněním, dědičnou** formou prodloužení QT intervalu a **souběžným** použitím s jinými **přípravky** vedoucím k prodloužení QT intervalu **doporučuje opatrnost**.

- Bod 4.5

Zvláštní opatrnosti je **zapotřebí** v **případě**, že se promethazin používá **souběžně** s jinými **přípravky** vedoucími k prodloužení QT intervalu, **včetně léčivých přípravků**, jako jsou antipsychotika, tj. **některé** fenothiaziny (chlorpromazin, levomepromazin), benzamidy (sulpirid, amisulprid, tiaprid), pimoqid, haloperidol, droperidol, citalopram, halofantrin, methadon, pentamidin a moxifloxacin.

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Srdeční poruchy“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

#### Prodloužení QT intervalu, torsade de pointes

Do třídy orgánových systémů „Psychiatrické poruchy“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

#### Halucinace, agresivita

Do třídy orgánových systémů „Poruchy nervového systému“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

#### Neuroleptický maligní syndrom, psychomotorická hyperaktivita

Do třídy orgánových systémů „Poruchy krve a lymfatického systému“ je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

#### Trombocytopenie

- Bod 4.9

Doporučení ohledně známek a příznaků předávkování je třeba upravit takto:

**Při předávkování fenothiaziny bylo popsáno prodloužení QT intervalu i případy závažných arytmií se smrtelnými následky.**

**Příbalová informace**

- Bod 2

Upozornění a opatření pro použití

Před podáním přípravku <název léčivého přípravku> se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

jestliže trpíte jakýmkoli závažnými **srdečními** potížemi

jestliže máte v osobní nebo rodinné anamnéze **srdeční onemocnění**

jestliže máte nepravidelný **srdeční tep**

Další léčivé přípravky a [...]

Svého **lékaře** nebo lékárníka informujte **rovněž v případě**, že užíváte, v nedávné **době** jste užíval(a) nebo možná budete užívat:

**léčivé přípravky, které mohou ovlivnit Váš srdeční rytmus**

- Bod 3

Používání léčivého přípravku

Pokud **během** aplikace nebo krátce po ní **pocítujete** pálení nebo bolest, **okamžitě** o tom informujte svého **lékaře** nebo zdravotní sestru.

- Bod 4

Frekvence „není známo (z dostupných údajů nelze určit)“:

Abnormální elektrická aktivita srdce, která **ovlivňuje** jeho rytmus, **včetně** život ohrožující poruchy **srdečního** rytmu

Závažná reakce s **horečkou**, ztuhlými svaly, **měnícím** se krevním tlakem a kómatem (neuroleptický maligní syndrom)

Nízké hladiny krevních **destiček** (což **může** vést ke krvácení a **tvorbě modřin)**

Neklid

Halucinace

Agresivita

### **Příloha III**

Harmonogram pro implementaci **závěrů**



## Harmonogram pro implementaci **závěrů**

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v prosinci 2024
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	27. ledna 2025
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	27. března 2025