

Amsterdam, 27 June 2019
EMA/CMDh/351389/2019
Co-ordination group for Human Use
PSUSA/00001009/201811

Anlage 3
mit BfArM-Hinweisen

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): dextromethorphan

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR assessment report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 15 February 2019.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 14 June 2019.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus, on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of section 4.4 and 4.9 of the SmPC and section 2 and 3 of the PIL. The following changes to the product information of medicinal products containing the active substance dextromethorphan are recommended (new text **underlined and in bold**, deleted text strike through)

The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.



3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing dextromethorphan not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded, to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSUR(s) für Dextromethorphan wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage der Überprüfung der Daten nach der Markteinführung empfiehlt das PRAC, in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Warnhinweise zum Serotonin-Syndrom, zur Medikamentenabhängigkeit und zur Anwendung bei Kindern aufzunehmen. Da das Risiko einer Überdosierung durch die Bewertung der Überwachung nach der Markteinführung weiter charakterisiert wurde, ist der PRAC der Ansicht, dass Informationen zu den Symptomen und zum Management einer Überdosierung in Abschnitt 4.9 der Fachinformation aufgenommen werden sollten. 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 Dextromethorphan der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/ der Arzneimittel, das/ die Dextromethorphan enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, 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 Dextromethorphan 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 Produktinformationen des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text **unterstrichen und fett gedruckt**, gelöschter Text durchgestrichen)>

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4:

Fälle von Dextromethorphan-Missbrauch **und -Abhängigkeit** wurden berichtet. Vorsicht ist besonders bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie bei Patienten mit einer Vorgeschichte bzgl. Drogenmissbrauch oder psychoaktiven Substanzen geboten.

[...]

Serotonin-Syndrom

[Serotonerge Wirkungen, einschließlich der Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms, wurden für Dextromethorphan bei gleichzeitiger Einnahme von serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRIs) berichtet, die den Stoffwechsel von Serotonin (einschließlich Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)) und CYP2D6-Inhibitoren beeinträchtigen.]¹

Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen des mentalen Status, autonome Instabilität, neuromuskuläre Anomalien und/oder gastrointestinale Symptome umfassen.

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom sollte eine Behandlung mit <Markenname> eingestellt werden.

[...]

[<Pädiatrische Population >]² (nur für Produkte mit pädiatrischer Indikation unter 12 Jahren)

Bei Kindern können im Falle einer Überdosierung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, einschließlich neurologischer Störungen. Pflegepersonen sollten angewiesen werden, die empfohlene Dosis nicht zu überschreiten.

Abschnitt 4.9:

Symptome und Zeichen:

Eine Überdosierung von Dextromethorphan kann mit Übelkeit, Erbrechen, Dystonie, Unruhe, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, [Benommenheit]³, Nystagmus, Kardiotoxizität ([Herzrasen]⁴, abnormales EKG einschließlich QTc-Verlängerung), Ataxie, toxischer Psychose mit visuellen Halluzinationen und Übererregbarkeit verbunden sein.

Bei massiver Überdosierung können folgende Symptome auftreten: Koma, Atemdepression, [Krämpfe]⁵.

Management:

- Aktivkohle kann asymptomatischen Patienten verabreicht werden, die innerhalb der letzten Stunde eine Überdosis Dextromethorphan eingenommen haben.

- Für Patienten, die Dextromethorphan eingenommen haben und sediert oder komatös sind, kann Naloxon, in den üblichen Dosen wie zur Behandlung einer Opioidüberdosierung, in Betracht gezogen werden. Es können Benzodiazepine gegen Anfälle []⁶ und externe Kühlmaßnahmen gegen Hyperthermie aufgrund des Serotonin-Syndroms angewendet werden.“

Packungsbeilage

[]⁷

Dieses Arzneimittel kann zu Abhängigkeit führen. Daher sollte die Behandlung von kurzer Dauer sein.

[...]

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker <oder Ihrer Pflegekraft> vor der Einnahme von <Markenname>:

- Wenn Sie Arzneimittel wie bestimmte Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen, kann <Markenname> mit diesen Arzneimitteln in Wechselwirkung treten und Sie können Zustandsänderungen der Psyche (z. B. Erregung, Halluzinationen, Koma) und andere Auswirkungen wie [eine Körpertemperatur von]⁸ über 38 °C, Anstieg der Herzfrequenz, instabiler Blutdruck und Übersteigerung der Reflexe, Muskelsteifheit, Mangel an Koordination und/oder Magen-Darm-Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) haben.

[Abschnitt 3]⁹

[<Pädiatrische Population >]¹⁰ (nur für Produkte mit pädiatrischer Indikation unter 12 Jahren)

Bei Kindern können im Falle einer Überdosierung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, einschließlich neurologischer Störungen. Pflegepersonen sollten die empfohlene Dosis nicht überschreiten.

[...]

[]¹¹

Wenn Sie mehr <Markenname> einnehmen, als Sie sollten, können bei Ihnen folgende Symptome auftreten: Übelkeit und Erbrechen, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Unruhe, [Verwirrung]¹², Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen, unwillkürliche und schnelle Augenbewegungen, [Herzstörungen]¹³ (schneller Herzschlag), Koordinationsstörungen, Psychosen mit visuellen Halluzinationen und Übererregbarkeit.

Andere Symptome im Falle einer massiven Überdosierung können sein: Koma, schwere Atemprobleme und Krämpfe.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder Ihr Krankenhaus, wenn eines der oben genannten Symptome bei Ihnen auftritt.

[]¹: Serotonerge Wirkungen, einschließlich der Entwicklung eines möglicherweise lebensbedrohlichen Serotonin-Syndroms, wurden für Dextromethorphan bei gleichzeitiger Einnahme von serotonergen Wirkstoffen wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors, SSRIs); Arzneimitteln, die den Stoffwechsel von Serotonin (einschließlich Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)) beeinträchtigen, und CYP2D6-Inhibitoren berichtet.

[]²: <Kinder>

[]³: Stupor

[]⁴: Tachykardie

[]⁵: Konvulsionen

[]⁶: , bzw. Benzodiazepine

[]⁷: Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[]⁸: einen Anstieg der Körpertemperatur auf

[]⁹: Abschnitt 3

[]¹⁰: <Kinder>

[]¹¹: Abschnitt 3

<Wenn Sie eine größere Menge von <Markenname> eingenommen haben, als Sie sollten>

[]¹²: Verwirrtheit

[]¹³: Störungen der Herzfunktion

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh::	Juni/2019 CMDh-Meeting
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge zu der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	10. August 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	09. Oktober 2019