

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for trimetazidin er de videnskabelige konklusioner følgende:

Under hensyntagen til tilgængelige data om lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) fra spontane indberetninger, herunder et tæt tidsmæssigt forhold og en positiv de-challenge, finder den ledende medlemsstat, at der i det mindste er en rimelig mulighed for, at der er en kausal sammenhæng mellem trimetazidin og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Den ledende medlemsstat har konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder trimetazidin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Under hensyntagen til tilgængelige data fra spontane indberetninger, herunder tilfælde med et tæt tidsmæssigt forhold og en positiv de-challenge, finder den ledende medlemsstat desuden, at der i det mindste er en rimelig mulighed for, at der er en kausal sammenhæng mellem trimetazidin og paræstesi. Den ledende medlemsstat har konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder trimetazidin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for trimetazidin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende trimetazidin forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

1. Anbefaling vedrørende lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Produktresumé

- **Pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Følgende tekst skal tilføjes til det eller de eksisterende steder, hvor der er angivet alvorlige hudreaktioner (f.eks. AGEP) i det eksisterende afsnit vedrørende alvorlige hudreaktioner under pkt. 4.4 i produktresuméet. Hvis der ikke allerede findes en lignende formulering, skal den implementeres fuldt ud. Såfremt produktinformationen allerede inkluderer lignende eller strengere anvisninger vedrørende alvorlige kutane bivirkninger, forbliver de lignende eller strengere anvisninger gyldige, og de skal bevares.

Alvorlige kutane bivirkninger

I forbindelse med behandling med trimetazidin er der indberettet alvorlige kutane bivirkninger, herunder lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), som kan være livstruende eller fatale. Ved ordinationen skal patienter rådgives om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der forekommer tegn og symptomer, som tyder på disse reaktioner, skal trimetazidin omgående seponeres, og der skal overvejes en alternativ behandling (efter behov).

- **Pkt. 4.8 Bivirkninger**

Systemorganklassen Hud og subkutane væv

Hyppighed: Ikke kendt – **lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)**, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (**se pkt. 4.4**)

Indlægsseddel

- **Punkt 2 Det skal De vide, før De begynder at tage <lægemidlets navn>**

Der er indberettet alvorlige hudreaktioner, herunder lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med <lægemidlets navn>. Stop med at bruge <lægemidlets navn>, og søg omgående lægehjælp, hvis De bemærker nogen af symptomerne på disse alvorlige hudreaktioner, som er beskrevet i punkt 4.

- **Punkt 4 – Bivirkninger**

Stop med at bruge <lægemidlets navn>, og søg omgående lægehjælp, hvis De bemærker nogen af følgende symptomer: kontakt straks en læge, hvis De bemærker nogen af følgende bivirkninger:

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- **Udbredt udslæt, høj kropstemperatur, forhøjet niveau af leverenzymmer, unormale tilstande i blodet (eosinofili), forstørrede lymfekirtler og bivirkninger, der involverer andre kropsorganer (lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer, også kaldet DRESS). Se også punkt 2. (~~DRESS-syndrom eller~~**

lægemiddeloverfølsomhedssyndrom).

- **Alvorligt, rødt hududslæt over hele kroppen med blisterdannelse**

(...)

Ukendt hyppighed:

~~— Alvorligt, rødt hududslæt over hele kroppen med blisterdannelse~~

2. Anbefaling vedrørende paræstesi

Produktresumé

- **Pkt. 4.8 Bivirkninger**

Systemorganklassen Nervesystemet

Hyppighed: Ikke almindelig

Paræstesi

Indlægsseddel

Punkt 4 – Bivirkninger

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- **usædvanlig følelse i huden såsom en prikkende eller kravlende følelse (paræstesi)**

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Tidsplan for gennemførelsen af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i april 2024
Oversættelserne af bilagene til indstillingen sendes til de nationale kompetente myndigheder:	10.06.2024
Indstillingen gennemføres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ansøgningen om ændringen):	08.08.2024