

## **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 metamizol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

DRESS-syndroom

Gezien de beschikbare gegevens over DRESS-syndroom (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen) uit spontane meldingen en de literatuur, waaronder gegevens over gevallen met een compatibel temporeel verband, een positieve dechallenge (vermindering van bijwerking bij stopzetten van geneesmiddel) en/of rechallenge (heroptreden van bijwerking bij opnieuw toedienen), en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen metamizol en DRESS ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die metamizol bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **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 metamizol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) metamizol bevat(ten) ongewijzigd blijft, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die metamizol bevatten op dit moment in de EU worden goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **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, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)>

### Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden gewijzigd:

#### Ernstige huidreacties

**Er zijn ernstige** levensbedreigende bijwerkingen van de huid (**SCAR's, 'severe cutaneous adverse reactions'**), **waaronder** het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en **DRESS-syndroom (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen)**, **die levensbedreigend of fataal kunnen zijn**, gemeld bij gebruik van **de behandeling met metamizol**.

**Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend gecontroleerd te worden op huidreacties.**

Wanneer zich **tekenen en symptomen voordoen die wijzen op deze reacties** of tekenen van SJS, TEN (zoals progressieve huiduitslag vaak met blaren of mucosale laesies), moet de behandeling met metamizol, moet **de toediening van metamizol onmiddellijk worden stopgezet** en mag deze **die** op geen enkel moment worden hervat (**zie rubriek 4.3**).

- Rubriek 4.8

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid als syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) **en DRESS-syndroom (geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen)** gemeld in verband met de behandeling met metamizol (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de systeem-/orgaanklasse *Huid- en onderhuidaandoeningen* met de frequentie *niet bekend*:

**DRESS-syndroom (geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen)**

#### **Bijsluiter**

2. *Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?*

*Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*

#### Ernstige huidreacties

**Er zijn ernstige** levensbedreigende huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse **en DRESS-syndroom (een overgevoeligheidsreactie op het geneesmiddel waarbij er een teveel aan witte bloedcellen is en er door het hele lichaam klachten kunnen voorkomen)**, werden gemeld **in verband met de behandeling met** bij het gebruik van metamizol. **Stop met het gebruik van metamizol en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de in rubriek 4 beschreven klachten in verband met deze ernstige huidreacties opmerkt.**

**Als u ooit ernstige huidreacties heeft gehad, mag u de behandeling met [Fantasiennaam] nooit hervatten (zie rubriek 4).**

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend

##### **Ernstige huidreacties**

**Stop met het gebruik van metamizol en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:**

- **roodachtige, niet-verhoogde, schijfvormige of cirkelvormige vlekken op de romp, vaak met blaren in het midden ervan, huidafschilfering, zweren in en rond de mond, keel, neus of aan de geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag wordt mogelijk voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten (syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse);**
- **wijdverspreide uitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelovergevoeligheidssyndroom).**

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	november 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	26 december 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	24 februari 2022