

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen 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 cefuroximaxetil, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over DRESS en het Kounis-syndroom uit de literatuur, spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband, en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen cefuroximaxetil en DRESS en het Kounis-syndroom als op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die cefuroximaxetil bevatten dienovereenkomstig moeten 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 vergunningen voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor cefuroximaxetil is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die cefuroximaxetil bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dienen te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die cefuroximaxetil bevatten op dit moment in de EU zijn 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 de nationaal geregistreerde geneesmiddelen

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

De handelsvergunninghouders zullen ervoor zorgen dat de bestaande productinformatie wordt gewijzigd (invullen, vervangen of verwijderen van de tekst naargelang van toepassing) om de overeengekomen bewoordingen weer te geven zoals hieronder vermeld.

Samenvatting van de productkenmerken

- **Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De bestaande waarschuwing moet als volgt herzien worden:

Overgevoeligheidsreacties

Net zoals bij alle bètalactamantibiotica zijn ernstige en incidenteel fatale overgevoeligheidsreacties gemeld. **Er zijn meldingen geweest van overgevoeligheidsreacties die zich ontwikkelen tot het Kounis-syndroom (acute allergische kransslagaderspasme die kan resulteren in een myocardinfarct, zie rubriek 4.8).** In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties, moet de behandeling met cefuroxim onmiddellijk worden gestaakt en moeten gepaste noodmaatregelen worden genomen.

Een waarschuwing moet als volgt, onder de paragraaf over overgevoeligheidsreacties, worden toegevoegd:

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCARS)

Ernstige bijwerkingen van de huid waaronder: Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met cefuroxim (zie rubriek 4.8).

Op het moment van voorschrijven moeten patiënten op de hoogte worden gebracht van de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet de behandeling met cefuroxim onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt tijdens het gebruik van cefuroxim een ernstige reactie heeft ontwikkeld, zoals SJS, TEN of DRESS, dan mag de behandeling met cefuroxim bij deze patiënt in geen geval worden hervat.

- **Rubriek 4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse *Hartaandoeningen* met een frequentie ‘niet bekend’:

Kounis-syndroom

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse *Huid- en onderhuidaandoeningen*, met een frequentie ‘niet bekend’:

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Bijsluiter

- **Rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?:

- Als u ooit een ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of mondzweren heeft ontwikkeld na behandeling met cefuroxim of enige andere cefalosporine-antibiotica.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld in verband met behandeling met cefuroxim. Roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de klachten opmerkt die kunnen wijzen op deze ernstige huidreacties, zoals beschreven in rubriek 4.

- **Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen**

Aandoeningen waarop u moet letten

Een gering aantal personen dat <productnaam> gebruikt, kan last krijgen van een allergische reactie of een mogelijk ernstige huidreactie. Symptomen van deze reacties zijn onder meer:

- wijdverspreide huiduitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeknopen (DRESS-syndroom of geneesmiddelgeïnduceerde hypergevoeligheid).
- pijn op de borst die samengaat met allergische reacties, een klacht die kan wijzen op een door allergie veroorzaakt hartinfarct (Kounis-syndroom).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	17 februari 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	19 mei 2023