

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

Cumulatieve gegevens van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) met folcodine werden beoordeeld. In totaal werden 14 gevallen van AGEP cumulatief geïdentificeerd uit postmarketingervaring met folcodine.

In vier gevallen werd een mede-verdacht geneesmiddel waarvan bekend is dat het AGEP induceert gemeld, maar in de meeste gevallen werd geen ander geneesmiddel gelijktijdig toegediend of geen geneesmiddel gerapporteerd waarvan bekend is dat het ernstige huidreacties induceert. In twee gevallen met gelijktijdige behandelingen was de gerapporteerde chronologie suggestiever voor folcodine dan voor vermoede behandelingen en de causaliteit van folcodine lijkt plausibeler dan voor de gelijktijdig vermoede geneesmiddelen. Bovendien was folcodine in zes gevallen het enige vermoede geneesmiddel. AGEP wordt in meer dan 90% van de gevallen aan geneesmiddelen toegeschreven en in sommige gevallen lijkt folcodine de meest plausibele oorzaak van het voorkomen van AGEP. In verreweg de meeste gevallen werd er positieve 'dechallenge' gemeld, waaronder vijf gevallen waarin folcodine het enige vermoede medicijn was. Ten slotte waren in één geval de uitgevoerde allergische tests positief voor het product dat folcodine bevatte en negatief voor het gelijktijdig verdachte geneesmiddel.

Rekening houdend met de blootstelling van de patiënt, concludeerde het PRAC dat er een redelijk oorzakelijk verband bestaat tussen folcodine en het voorkomen van AGEP en dat een wijziging van de productinformatie gerechtvaardigd is om voorschrijvers en patiënten te informeren en om de behandeling in een vroeg stadium te stoppen in geval van voorkomen van AGEP.

Op basis van de beoordeling van de postmarketinggegevens beveelt het PRAC aan om de rubriek 4.4 en 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken aan te passen om de bijwerking van 'Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose' met de frequentie 'niet bekend' toe te voegen. De bijsluiters worden dienovereenkomstig bijgewerkt.

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 folcodine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) folcodine 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 folcodine 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 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

Er moet een waarschuwing als volgt worden toegevoegd:

**Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met <geneesmiddel>, waarschijnlijk in de eerste week van de behandeling. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden opgevolgd op het vlak van huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die op deze reacties wijzen, moet het gebruik van <geneesmiddel> onmiddellijk worden stopgezet.**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder de standaardbehandeling (SOC) Huid- en onderhuidaandoeningen waarvan de frequentie onbekend is:

**Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4)**

### Bijsluiter>

- Rubriek 2 :

Gebruik dit <geneesmiddel> niet:

**Als u ooit een ernstige huiduitslag of schilferende huid, of blaren en/of zweren in de mond heeft gekregen na het innemen van <middel> of een ander <verwant middel>**

Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:

**Ernstige huidreacties, waaronder acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), zijn gemeld bij het gebruik van <middel>. AGEP is een gegeneraliseerde, rode, schilferige uitslag met bultjes onder de huid en blaasjes geassocieerd met koorts. Meest voorkomende plek: komt voornamelijk voor in de huidplooiën, op de romp en op de bovenste ledematen. Het hoogste risico op ernstige huidreacties is vooral tijdens de eerste week van de behandeling. Als u ernstige huiduitslag of een van deze huidverschijnselen krijgt, stop dan met het innemen van <middel> en neem onmiddellijk contact op met een arts.**

- Rubriek 4

**Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald**

**Gegeneraliseerde uitslag, rood en schilferig met bultjes onder de huid en blaasjes geassocieerd met koorts aan het begin van de behandeling (gegeneraliseerde acute exanthemateuze pustulose). Als u deze klachten ontwikkelt, stop dan met het gebruik van <middel> en neem onmiddellijk contact op met een arts.**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Januari 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	15 maart 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14 mei 2020