

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 tiagabine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over

- geheugenproblemen in een context van overdosering afkomstig van spontane meldingen, waaronder in 2 gevallen een nauw temporeel verband met een positieve 'dechallenge',
- geheugenproblemen die optraden bij aanbevolen doseringen afkomstig van spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband en een positieve 'dechallenge',

is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen tiagabine en amnesie ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die tiagabine bevatten, dienovereenkomstig moeten worden aangepast.

Gezien de gedetailleerde beschikbare gegevens over dyskinesie die zijn gemeld in een context van overdosering afkomstig van een klinisch onderzoek en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen tiagabine en dyskinesie in een context van overdosering ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die tiagabine bevatten, dienovereenkomstig moeten worden aangepast.

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 tiagabine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tiagabine 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 tiagabine 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 4.8

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen met frequentie "niet bekend": **amnesie**

Post marketing gegevens:

De gerapporteerde post-marketing gegevens hebben aangetoond dat het gebruik van {X} buiten het kader van zijn indicatie kan worden geassocieerd met het optreden van convulsies en status epilepticus bij niet-epileptische patiënten (zie rubriek 4.4).

Tijdens post-marketing ervaring waren er meldingen van wazig zicht, braken, ataxie, gangstoornissen, spraakstoornissen, vijandigheid, insomnia, bulleuze dermatitis, vesiculobulleuze rash, ~~en~~ spiertrekkingen **en amnesie. In casusrapporten trad amnesie op binnen enkele dagen na het starten of verhogen van de dosis tiagabine en was de amnesie reversibel na stopzetting van tiagabine of dosisverlaging.**

- Rubriek 4.9

De symptomen van overdosering moeten als volgt worden aangepast:

De meest voorkomende symptomen van overdosering met {X}, alleen ingenomen of in associatie met andere geneesmiddelen, zijn: convulsies met inbegrip van status epilepticus bij patiënten die al dan niet een onderliggende convulsieve pathologie vertonen, gesloten houding of mutisme van de patiënt, **amnesie**, coma, spike wave stupor, encefalopathie, slaperigheid, **dyskinesie**, myoclonus, tremoren, ataxie of incoördinatie, vertigo, spraakstoornissen, vijandigheid, agitatie, braken, en ademhalingsdepressies werden waargenomen in associatie met convulsies.

Van zolang {X} op de markt is, hebben sommige patiënten met een overdosering een intubatie en respiratoire bijstand nodig gehad in het raam van hun behandeling van status epilepticus; er werd evenwel geen enkel geval van fatale overdosering gerapporteerd bij inname van {X} alleen (voos doses gaande tot 720 mg).

Bij overdosering zijn de gebruikelijke symptomatische maatregelen aanbevolen. Bij zware overdosering kan hospitalisatie worden aanbevolen.

Bijsluiter

- 3. Hoe neemt u dit geneesmiddel in?

[...] Heeft u te veel van dit geneesmiddel ingenomen?

De meest frequente symptomen van een overdosis {X} zijn aanvallen, zwijgend (stil) en teruggetrokken zijn, **geheugenverlies**, coma, motorische coördinatiestoornissen, slaperigheid, duizeligheid, verwardheid, spraakstoornissen, agitatie, beven, **abnormale onwillekeurige bewegingen (dyskinesie)**, onvrijwillige contracties van spieren, braken en vijandigheid.

Als u te veel tabletten hebt ingenomen of als een kind tabletten heeft ingenomen, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts, apotheker of het Antigifcentrum (070/245.245). [...]

- 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken. De bijwerkingen zijn doorgaans licht tot matig. De meeste bijwerkingen doen zich voor in de eerste maanden van de behandeling en zijn vaak van korte duur. Zij kunnen omvatten:

Niet bekende bijwerkingen (de exacte frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

tijdelijk geheugenverlies

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Februari 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	10/04/2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	09/06/2022