

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Hydroxychloroquin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Sweet-Syndrom aus der Literatur und aus Spontanberichten und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Hydroxychloroquin und dem Sweet-Syndrom zumindest für eine begründete Möglichkeit. Da mehrere schwere Hautreaktionen (*severe cutaneous adverse reactions* [SCARs]) in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt sind, sollte außerdem ein entsprechender Warnhinweis hinzugefügt werden. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Hydroxychloroquin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Hydroxychloroquin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Hydroxychloroquin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Hydroxychloroquin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis soll hinzugefügt werden:

### **Schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reactions [SCARs])**

**Während der Behandlung mit Hydroxychloroquin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen (SCARs) berichtet, einschließlich Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN). Patienten mit schwerwiegenden dermatologischen Reaktionen benötigen möglicherweise eine Einweisung in ein Krankenhaus, da diese Erkrankungen lebensbedrohlich und tödlich verlaufen können. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine schwere Hautreaktion hindeuten, muss Hydroxychloroquin unverzüglich abgesetzt und eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden.**

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) soll(en) unter der *SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* mit der Häufigkeit *Nicht bekannt* hinzugefügt werden:

Erythema multiforme, Photosensibilisierung, exfoliative Dermatitis, **Sweet-Syndrom und schwere Hautreaktionen (SCARs)**, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* [DRESS]), akuten generalisierten pustulösen Exanthems (AGEP), siehe Abschnitt 4.4. AGEP muss von einer Psoriasis unterschieden werden, obwohl Hydroxychloroquin Schübe einer Psoriasis auslösen kann. Sie kann zusammen mit Fieber und Hyperleukozytose auftreten. Der Verlauf ist nach Absetzen von Hydroxychloroquin im Allgemeinen günstig.

## Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Folgender Warnhinweis soll hinzugefügt werden:

**Im Zusammenhang mit der Anwendung von Hydroxychloroquin wurde über schwere Hautausschläge berichtet (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Der Ausschlag kann oft Geschwüre in Mund, Rachen sowie Nase und an den Geschlechtsorganen sowie eine Bindehautentzündung (rote und geschwollene Augen) umfassen. Diesen schweren Hautausschlägen gehen oft grippeähnliche Symptome wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen voraus. Der Ausschlag kann sich zu einer großflächigen Blasenbildung und Ablösung der Haut entwickeln. Wenn Sie diese Hautsymptome entwickeln, brechen Sie die Einnahme von Hydroxychloroquin ab und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt.**

- Abschnitt 4

Brechen Sie die Einnahme von [Produktname] ab, und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie eine der nachfolgend aufgeführten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken – möglicherweise benötigen Sie dringend eine ärztliche Behandlung:

[...]

- **Schwere Hautreaktionen (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)**  
**wie:**
  - **Hautausschlag mit Fieber, grippeähnlichen Symptomen und vergrößerten Lymphknoten. Dies könnte eine Erkrankung sein, die als Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) bezeichnet wird.**
  - **Blasenbildung, ausgedehnte schuppige Haut, mit Eiter gefüllte Pusteln zusammen mit Fieber. Dies könnte eine Erkrankung sein, die als akutes generalisiertes pustulöses Exanthem (AGEP) bezeichnet wird.**
  - **Blasenbildung oder Ablösung der Haut um Lippen, Augen, Mund, Nase und Geschlechtsorgane, grippeähnliche Symptome und Fieber. Dies könnte eine Erkrankung sein, die Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) genannt wird.**
  - **multiple Hautläsionen, Juckreiz der Haut, Gelenkschmerzen, Fieber und ein allgemeines Krankheitsgefühl. Dies könnte eine Erkrankung sein, die als toxische epidermale Nekrolyse (TEN) bezeichnet wird.**
  - **Hautreaktion mit pflaumenfarbenen, erhabenen, schmerzhaften Stellen, insbesondere an Armen, Händen, Fingern, Gesicht und Hals, die auch mit Fieber einhergehen können. Dies könnte eine Erkrankung sein, die Sweet-Syndrom genannt wird.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	31. Januar 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30. März 2022