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 Isoniazid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) mit einem Fall eines engen zeitlichen Zusammenhangs, einer positiven Dechallenge und Rechallenge und einem positiven Patch-Test sowie angesichts der Daten zu arzneimittelinduziertem Lupus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Isoniazid und AGEP sowie zwischen Isoniazid und dem lupusähnlichen Syndrom zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Isoniazid enthalten, entsprechend angepasst werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung 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 Isoniazid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Isoniazid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen 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

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden (auf nationaler Ebene anzupassen):

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen wie <alle schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen einfügen, die bereits in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführt sind: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelbedingte Reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)> und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit [Arzneimittelname] berichtet.

Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf entsprechende Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig hinsichtlich Hautreaktionen überwacht werden.

Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die diese Reaktionen vermuten lassen, sollte die Behandlung mit [Arzneimittelname] unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Hat der Patient eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN, DRESS oder AGEP bei Anwendung von [Arzneimittelname] entwickelt, darf eine Behandlung mit [Arzneimittelname] bei diesem Patienten zu keiner Zeit erneut begonnen werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" mit der Häufigkeit „nicht bekannt" hinzuzufügen:

Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" mit der Häufigkeit „nicht bekannt" hinzuzufügen:

Lupus-ähnliches Syndrom

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Eine Gegenanzeige und ein Warnhinweis im Zusammenhang mit schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen sind Abschnitt 2 der Packungsbeilage hinzuzufügen:

[Arzneimittelname] darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden,

- **wenn Sie nach der Anwendung von [Arzneimittelname] schon einmal einen schweren Hautausschlag oder Hautablösungen, Blasenbildung und/oder wunde Stellen im Mund hatten.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen – Besondere Vorsicht bei der Anwendung von [Arzneimittelname] ist erforderlich:

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden (auf nationaler Ebene anzupassen):

Schwerwiegende Hautreaktionen wie <alle schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen einfügen, die bereits in Abschnitt 4 der Packungsbeilage aufgeführt sind: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelbedingte Reaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)> und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit [Arzneimittelname] berichtet. Beenden Sie die Anwendung von [Arzneimittelname] und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines oder mehrere der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome bei sich bemerken.

- Abschnitt 4

Folgende Nebenwirkungen sind als schwerwiegende Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt" hinzuzufügen:

Roter, schuppiger, ausgedehnter Hautausschlag mit Erhebungen unter der Haut und Blasen begleitet von Fieber. Die Symptome treten in der Regel zu Beginn der Behandlung auf (akute generalisierte exanthematische Pustulose).

[...]

Lupus-ähnliches Syndrom, das Symptome wie geschwollene Gelenke, Müdigkeit und Hautausschläge verursacht.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. August 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. Oktober 2025