



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 June 2015  
EMA/511244/2015  
Procedure Management and Committees Support

## CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation

Active substance: isoniazid

Procedure no.: PSUSA/00001789/201411



## **Annex I**

### **Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations**

### **Scientific conclusions**

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for isoniazid, the scientific conclusions are as follows:

In light of the cases of pancreatitis, toxic epidermal necrolysis (TEN), eosinophilia systemic symptoms (DRESS), vasculitis and hepatitis reported during the reporting period of this PSUR, the PRAC recommended that the SmPC of the isoniazid containing medicinal products, which do not include these reactions yet, should be updated and section 4.8 should include these adverse reactions.

Therefore, in view of available data regarding pancreatitis, toxic epidermal necrolysis, eosinophilia systemic symptoms, vasculitis and hepatitis, the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing isoniazid were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

### **Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisations**

On the basis of the scientific conclusions for isoniazid the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal products containing the active substance isoniazid is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisations of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing isoniazid are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

## **Annex II**

**Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)**

## Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added under the SOC 'Skin and subcutaneous tissue disorders' with a frequency 'rare' (new text in **bold and underlined**):

### **toxic epidermal necrolysis, eosinophilia systemic symptoms**

The following adverse reactions should be added under the SOC 'Hepatobiliary disorders' with a frequency 'uncommon':

### **hepatitis**

The following adverse reactions should be added under the SOC 'Gastrointestinal disorders' with a frequency 'not known':

### **pancreatitis**

The following adverse reactions should be added under the SOC 'Vascular disorders' with a frequency 'not known':

### **vasculitis**

## Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

Pancreatitis, TEN, DRESS and hepatitis should be highlighted above the regular list with a special heading, see below (new text in **bold and underlined**).

- Section 4

[...]

If you experience any of the following side effects contact your doctor as soon as possible:

- **Inflammation of the pancreas, which causes severe pain in the abdomen and back (pancreatitis, frequency not known).**
- **Severe extensive skin damage (separation of the epidermis and superficial mucous membranes) (toxic epidermal necrolysis, TEN, may affect up to 1 in 1,000 people)**
- **a drug reaction that causes rash, fever, inflammation of internal organs, hematologic abnormalities and systemic illness (DRESS syndrome, may affect up to 1 in 1,000 people).**
- **Yellowing of the skin or whites of the eyes, or urine getting darker and stools paler, fatigue, weakness, malaise, loss of appetite, nausea or vomiting caused by liver problems (hepatitis, may affect up to 1 in 100 people).**

Vasculitis should be added under the frequency 'not known' in the regular list with the wording:

- **Inflammation of the blood vessels.**

[...]

### **Annex III**

#### **Timetable for the implementation of this position**

## Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	June 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	8 August 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	7 October 2015

## **Приложение I**

**Научни заключения на CMDh и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба**



## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за изониазид (isoniazid) се представят следните научни заключения:

Във връзка със случаите на панкреатит, токсична епидермална некролиза (TEN), системни симптоми на еозинофилия (DRESS), васкулит и хепатит, съобщени през отчетния период на настоящия ПАДБ, PRAC препоръча КХП на лекарствените продукти, съдържащи изониазид, които все още не съдържат тези реакции, да бъдат актуализирани и точка 4.8 да включва тези нежелани лекарствени реакции.

Поради това, с оглед на наличните данни за панкреатит, токсична епидермална некролиза, системни симптоми на еозинофилия, васкулит и хепатит, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи изониазид, са оправдани.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за препоръчване на изменение на условията на разрешенията за употреба**

Въз основа на научните заключения за изониазид CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи активното вещество изониазид, е благоприятно при предложените промени в продуктовата информация.

CMDh стигна до становището, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, в които допълнителни лекарствени продукти, съдържащи изониазид, са понастоящем разрешени в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване в ЕС, CMDh препоръча съответно изменение на разрешенията за употреба.

## **Приложение II**

**Промени в продуктовата информация на лекарствен(и) продукт(и),  
разрешени на национално ниво**

**Промени, които следва да бъдат включени в съответните точки от кратката характеристика на продукта**

- Точка 4.8

Следните нежелани лекарствени реакции трябва да се добавят в СОК „нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с честота „редки“ (новият текст е **удебелен и подчертан**):

**токсична епидермална некролиза, системни симптоми на еозинофилия**

Следните нежелани лекарствени реакции трябва да се добавят в СОК „хепатобилиарни нарушения“ с честота „нечести“:

**хепатит**

Следните нежелани лекарствени реакции трябва да се добавят в СОК „стомашно-чревни нарушения“ с честота „неизвестна“:

**панкреатит**

Следните нежелани лекарствени реакции трябва да се добавят в СОК „съдови нарушения“ с честота „неизвестна“:

**васкулит**

**Промени, които следва да бъдат включени в съответните точки от листовката**

Панкреатит, TEN, DRESS и хепатит трябва да се подчертаят, като се изведат над нормалния списък със специално заглавие. Вижте по-долу (новият текст е **удебелен и подчертан**).

- Точка 4

[...]

**Ако почувствате някоя от следните нежелани лекарствени реакции, свържете се възможно най-бързо с Вашия лекар:**

- **Възпаление на панкреаса, което причинява тежки болки в стомаха и гърба (панкреатит, честота неизвестна).**
- **Тежко, обширно увреждане на кожата (отделяне на епидермиса и повърхностните лигавици) (токсична епидермална некролиза, TEN, може да засегне до 1 на 1000 души)**
- **Лекарствена реакция, която причинява обрив, температура, възпаление на вътрешните органи, хематологични отклонения и системно заболяване (синдром DRESS, може да засегне до 1 на 1000 души).**
- **Пожълтяване на кожата или бялото на очите или потъмняване на урината и изсветляване на изпражненията, умора, слабост, общо неразположение, загуба на апетит, гадене или повръщане, причинени от чернодробни проблеми (хепатит, може да засегне до 1 на 100 души).**

В нормалния списък под честота „неизвестна“ трябва да се добави васкулит с текста:

- **Възпаление на кръвоносните съдове.**

[...]

### **Приложение III**

**График за изпълнение на настоящото становище**

## График за изпълнение на споразумението

Приемане на споразумението на CMDh:	юни 2015 г., на заседание на CMDh
Предаване на националните компетентни органи на преводите на приложенията към споразумението:	8 август 2015 г.
Изпълнение на споразумението от държавите членки (подаване на заявление за изменение от притежателя на разрешението за употреба):	7 октомври 2015 г.

## **Příloha I**

**Vědecké závěry skupiny CMDH a zdůvodnění změny registrací**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na závěry farmakovigilančního výboru PRAC týkající se hodnocení PSUR (pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti léčivých přípravků) k léčivé látce isoniazid došla skupina CMDh k těmto vědeckým závěrům, s nimiž souhlasí:

Vzhledem k tomu, že v PSUR za hodnocené období byly hlášeny případy pankreatitidy, toxické epidermální nekrolýzy (TEN), syndromu DRESS, vaskulitidy a hepatitidy, doporučil výbor PRAC u léčivých přípravků obsahujících isoniazid aktualizaci těchto souhrnů údajů o přípravku, v nichž nejsou tyto reakce zařazeny, a zahrnutí těchto nežádoucích reakcí do bodu 4.8.

Na základě dostupných údajů týkajících se pankreatitidy, toxické epidermální nekrolýzy, syndromu DRESS, vaskulitidy a hepatitidy výbor PRAC došel k závěru, že jsou nezbytné změny v textech doprovázejících léčivé přípravky s obsahem isoniazidu.

## **Zdůvodnění doporučení ke změně registrace**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se periodického hodnocení isoniazidu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivou látku isoniazid je příznivý pod podmínkou, že v textech doprovázejících léčivé přípravky budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury periodického hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem isoniazidu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změny..

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky schválené  
národními procedurami**



## **Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (SmPC)**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ mají být přidány následující nežádoucí reakce s frekvencí „vzácné“ (nový text **tučně a podtrženě**):

### **toxická epidermální nekrolýza, syndrom DRESS (kožní reakce s eozinofilii a systémovými příznaky)**

Do třídy orgánových systémů „Poruchy jater a žlučových cest“ mají být přidány následující nežádoucí účinky s frekvencí „méně časté“:

### **hepatitida**

Do třídy orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ mají být přidány následující nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

### **pankreatitida**

Do třídy orgánových systémů „Cévní poruchy“ mají být přidány následující nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

### **vaskulitida**

## **Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (PIL)**

Pankreatitida, TEN, syndrom DRESS a hepatitida mají být zdůrazněny nad běžným výčtem nežádoucích účinků s použitím speciálního nadpisu, viz dále (nový text **tučně a podtrženě**).

- Bod 4

[...]

**Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, obraťte se co nejdříve na svého lékaře:**

- **zánět slinivky břišní, který způsobuje závažnou bolest břicha a zad (pankreatitida, frekvence není známa);**
- **závažné rozsáhlé poškození kůže (oddělování pokožky a povrchových vrstev sliznic) (toxická epidermální nekrolýza, TEN, může postihovat až 1 osobu z 1 000);**
- **léková reakce, která způsobuje vyrážku, horečku, zánět vnitřních orgánů, krevní abnormality a systémové projevy (syndrom DRESS, může postihovat až 1 osobu z 1 000);**
- **zežloutnutí kůže nebo očního bělma nebo tmavší barva moči a světlejší barva stolice, únava, slabost, malátnost, ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení či zvracení způsobené problémy s játry (hepatitida(zánět jater)), může postihovat až 1 osobu ze 100).**

Vaskulitida má být přidána do běžného výčtu nežádoucích účinků s frekvencí „není známo“ ve znění:

- **zánět cév.**

[...]

### **Příloha III**

**Harmonogram pro implementaci dohody**

## Harmonogram plnění dohody

Schválení dohody skupinou CMDh:	Zasedání skupiny CMDh v červnu 2015
Předání přeložených příloh této dohody příslušným národním autoritám:	8. srpna 2015
Implementace dohody členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	7. října 2015

## **Bilag I**

**CMDh's videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne**

## **Videnskabelige konklusioner**

CMDh har truffet følgende videnskabelige konklusioner på baggrund af PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for isoniazid:

På baggrund af de tilfælde af pankreatitis, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), systemiske symptomer på eosinofili (DRESS), vaskulitis og hepatitis, der er indberettet i indberetningsperioden for denne PSUR, anbefalede PRAC ajourføring af de produktresuméer for isoniazidholdige lægemidler, der endnu ikke nævner disse reaktioner, og angivelse af de pågældende bivirkninger i punkt 4.8.

I betragtning af de foreliggende data om pankreatitis, toksisk epidermal nekrolyse, systemiske symptomer på eosinofili, vaskulitis og hepatitis fandt PRAC derfor, at det var nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende isoniazid.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelse**

På grundlag af de videnskabelige konklusioner om isoniazid finder CHMP benefit/risk-forholdet positivt for lægemidler indeholdende det aktive stof isoniazid under forudsætning af de foreslåede ændringer af produktinformationen.

CMDh er af den opfattelse, at markedsføringstilladelse omfattet af denne ene PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre isoniazidholdige lægemidler aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring af sådanne markedsføringstilladelse.

## **Bilag II**

**Ændringer i produktinformationen for de nationalt godkendte lægemidler**

## Ændringer, der skal indføres i de pågældende afsnit af produktresuméet

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med hyppighed "sjældent" (ny tekst med fede typer og understreget):

### Toksisk epidermal nekrolyse, systemiske symptomer på eosinofili

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Lever og galdeveje" med hyppigheden "ikke almindelig":

### Hepatitis

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Mave-tarmkanalen" med hyppigheden "ukendt":

### Pankreatitis

Følgende bivirkninger tilføjes under systemorganklassen "Vaskulære lidelser" med hyppigheden "ukendt":

### Vaskulitis

## Ændringer i de pågældende afsnit af indlægssedlen

Pankreatitis, TEN, DRESS og hepatitis fremhæves med en særlig overskrift før bivirkningslisten, se nedenfor (ny tekst med fede typer og understreget).

- Afsnit 4

[...]

Hvis du bemærker nogen af ovenstående bivirkninger, skal du snarest kontakte lægen:

- Svære smerter i maven og ryggen som følge af inflammation af bugspytkirtlen (pankreatitis, hyppighed ukendt).
- Svære hudskader (løsning af overhuden og de overfladiske slimhinder) (toksisk epidermal nekrolyse, TEN, kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)
- Lægemiddelreaktion med udslæt, feber, inflammation af indre organer, abnormt blodbillede og almen sygdom (DRESS-syndrom, kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).
- Gulfarvning af huden eller det hvide af øjnene, mørkfarvet urin og bleg afføring, træthed, svaghed, utilpashed, nedsat appetit, kvalme eller opkastning som følge af leverproblemer (hepatitis, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

I bivirkningslisten tilføjes vaskulitis under hyppighed "ukendt" med ordlyden:

- Irritation (inflammation) af blodkarrene.

[...]

## **Bilag III**

**Tidsplan for gennemførelse af denne udtalelse**



## Tidsplan for gennemførelse af aftalen

Vedtagelse af CMDh-aftalen:	CMDh's møde i juni 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	8. august 2015
Aftalen gennemføres i medlemsstaterne (ændringsansøgningen indsendes af indehaveren af markedsføringstilladelsen):	7. oktober 2015

## **Anhang I**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung  
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC über die PSUR für Isoniazid wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der während des Berichtszeitraums dieses PSUR berichteten Fälle von Pankreatitis, toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Vaskulitis und Hepatitis empfahl der PRAC, die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der Isoniazid enthaltenden Arzneimittel, in denen diese Nebenwirkungen bis dato noch nicht aufgeführt sind, zu aktualisieren und diese Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 aufzunehmen.

Daher war der PRAC angesichts der verfügbaren Daten in Bezug auf Pankreatitis, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Vaskulitis und Hepatitis der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Isoniazid enthalten, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC bei.

## **Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Isoniazid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Isoniazid enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen günstig ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieser einzelnen PSUR-Beurteilung sind, geändert werden sollten. Sofern weitere Arzneimittel, die Isoniazid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterzogen werden, empfiehlt die CMDh eine entsprechende Änderung dieser Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

## **Anhang II**

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

## Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „selten“ hinzuzufügen (neuer Text ist **fett und unterstrichen**):

### **Toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen**

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Leber- und Gallenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „gelegentlich“ hinzuzufügen:

### **Hepatitis**

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

### **Pankreatitis**

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Gefäßerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

### **Vaskulitis**

## Änderungen der betreffenden Abschnitte der Packungsbeilage

Pankreatitis, TEN, DRESS und Hepatitis sollten oberhalb der regulären Liste mit einer besonderen Überschrift hervorgehoben werden (siehe unten, neuer Text ist **fett und unterstrichen**).

- Abschnitt 4

[...]

Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, wenden Sie sich so schnell wie möglich an Ihren Arzt:

- **Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauch und Rücken verursacht (Pankreatitis, Häufigkeit nicht bekannt).**
- **Schwere großflächige Hautschäden (Ablösung der Epidermis und der Schleimhautoberflächen (toxische epidermale Nekrolyse, TEN, kann bis zu 1 von 1000 Personen betreffen)**
- **Eine Arzneimittelreaktion, die Ausschlag, Fieber, Entzündungen innerer Organe, hämatologische Anomalien und systemische Erkrankung verursacht (DRESS-Syndrom, kann bis zu 1 von 1000 Personen betreffen).**
- **Folgende auf Leberprobleme zurückzuführende Symptome: Gelbfärbung der Haut oder des Weißen der Augen, dunkel gefärbter Urin und blass gefärbter Stuhlgang, Müdigkeit, Schwäche, Unwohlsein, Appetitmangel, Übelkeit oder Erbrechen (Hepatitis, kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen).**

Vaskulitis sollte mit folgendem Wortlaut unter der Häufigkeit „nicht bekannt“ in die reguläre Liste aufgenommen werden:

- **Entzündung der Blutgefäße.**

[...]

## **Anhang III**

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

## Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	8. August 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	7. Oktober 2015

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα της CMDh και λόγοι για την τροποποίηση των  
όρων των αδειών κυκλοφορίας**



## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (PSURs) για την ισονιαζίδη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Δεδομένων των περιστατικών παγκρεατίτιδας, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, συστημικών συμπτωμάτων ηωσινοφιλίας, αγγειίτιδας και ηπατίτιδας που αναφέρθηκαν κατά την περίοδο αναφοράς για τη συγκεκριμένη ΕΠΠΑ, η PRAC εισηγήθηκε την επικαιροποίηση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών των προϊόντων (ΠΧΠ) που περιέχουν ισονιαζίδη, εάν δεν αναφέρουν ήδη αυτές τις αντιδράσεις, και στην παράγραφο 4.8 να συμπεριληφθούν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες..

Συνεπώς, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την παγκρεατίτιδα, την τοξική επιδερμική νεκρόλυση, τα συστημικά συμπτώματα ηωσινοφιλίας, την αγγειίτιδα και την ηπατίτιδα, η PRAC έκρινε ότι δικαιολογείται η αλλαγή των πληροφοριών του προϊόντος.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ισονιαζίδη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τη δραστική ουσία ισονιαζίδη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι, οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής αυτής της συγκεκριμένης αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ισονιαζίδη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντων εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων**

## **Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με την κατηγορία συχνότητας «Σπάνιες» (το νέο κείμενο με **έντονους χαρακτήρες και υπογραμμισμένο**):

### **τοξική επιδερμική νεκρόλυση, συστημικά συμπτώματα ηωσινοφιλίας**

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων» πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με την κατηγορία συχνότητας «όχι συχνές»:

### **ηπατίτιδα**

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του γαστρεντερικού» πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με την κατηγορία συχνότητας «Μη γνωστές»:

### **παγκρεατίτιδα**

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Αγγειακές διαταραχές» πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με την κατηγορία συχνότητας «Μη γνωστές»:

### **αγγειίτιδα**

## **Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης**

Η παγκρεατίτιδα, η τοξική επιδερμική νεκρόλυση, τα συστημικά συμπτώματα ηωσινοφιλίας και η ηπατίτιδα πρέπει να επισημαίνονται με χωριστή επικεφαλίδα πριν από την κανονική απαρίθμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παρακάτω (το νέο κείμενο με **έντονους χαρακτήρες και υπογραμμισμένο**).

- Παράγραφος 4

[...]

**Ενημερώστε τον γιατρό σας όσο το δυνατόν συντομότερα αν έχετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- **Φλεγμονή του παγκρέατος, η οποία προκαλεί σοβαρό πόνο στην κοιλιά και στη ράχη (παγκρεατίτιδα, συχνότητα μη γνωστή).**
- **Σοβαρή εκτεταμένη δερματική βλάβη (διαχωρισμός της επιδερμίδας και των επιφανειακών βλεννογόνων) (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, ενδέχεται να εμφανιστεί σε 1 στα 1.000 άτομα).**
- **Αντίδραση σε φάρμακο η οποία προκαλεί εξάνθημα, πυρετό, φλεγμονή των εσωτερικών οργάνων, μη φυσιολογικές τιμές στις αιματολογικές εξετάσεις και συστημική νόσο (σύνδρομο DRESS, ενδέχεται να εμφανιστεί σε 1 στα 1.000 άτομα).**
- **Κίτρινη χρώση του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών, σκούρη χρώση των ούρων και ανοιχτόχρωμα κόπρανα, κόπωση, αδυναμία, αδιαθεσία, μειωμένη όρεξη, ναυτία ή έμετος λόγω ηπατικών προβλημάτων (ηπατίτιδα, ενδέχεται να εμφανιστεί σε 1 στα 100 άτομα).**

Η αγγειίτιδα πρέπει να συμπεριληφθεί στην κανονική απαρίθμηση, στην κατηγορία συχνότητας «Μη γνωστή» με τη διατύπωση:

- **φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων.**

[...]

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης**

## Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνάντηση της CMDh τον Ιούνιο του 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	8 Αυγούστου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	7 Οκτωβρίου 2015

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas del CMDh y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para isoniazida, las conclusiones científicas son las siguientes:

Teniendo en cuenta los casos de pancreatitis, necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de reacción a fármaco (o erupción medicamentosa) con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), vasculitis y hepatitis notificados durante el periodo correspondiente a este IPS, el PRAC ha recomendado que la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de los medicamentos (RCP) que contienen isoniazida, que no incluye aún estas reacciones adversas, se debe actualizar y la sección 4.8 debe incluir estas reacciones adversas.

Por lo tanto, en vista de los datos disponibles en relación con las señales de alerta de pancreatitis, NET, DRESS, vasculitis y hepatitis, el PRAC consideró que estos cambios en la información del producto sobre los medicamentos que contienen isoniazida estaban justificados.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para isoniazida, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo isoniazida es favorable, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen isoniazida y están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.



## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional**

## Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo», con frecuencia «raras» (el texto nuevo se indica en **negrita y subrayado**):

**necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos**

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos hepatobiliares», con frecuencia «poco frecuentes»:

**hepatitis**

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos gastrointestinales», con frecuencia «no conocida»:

**pancreatitis**

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos vasculares», con frecuencia «no conocida»:

**vasculitis**

## Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

Pancreatitis, TEN, DRESS y hepatitis se deben destacar sobre la lista normal, con un encabezado especial; ver a continuación (texto nuevo en **negrita y subrayado**).

- Sección 4

[...]

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico lo antes posible:

- **Inflamación del páncreas, que provoca dolor intenso en el abdomen y la espalda (pancreatitis, frecuencia no conocida).**
- **Lesiones cutáneas graves y extensas, con separación de la epidermis y las mucosas superficiales (necrólisis epidérmica tóxica (NET) (que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).**
- **Una reacción medicamentosa que provoca erupción, fiebre, inflamación de los órganos internos, anomalías hematológicas y enfermedad multiorgánica (síndrome de exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas.**
- **Síntomas como coloración amarillenta de la piel y el blanco de los ojos, orina oscura y heces blanquecinas, cansancio, debilidad, malestar, pérdida de apetito, náuseas o vómitos, causados por problemas de hígado (hepatitis, que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).**

Se debe añadir la vasculitis con «frecuencia no conocida» a la lista normal, con el siguiente redactado:

- **Inflamación de los vasos sanguíneos.**

[...]

### **Anexo III**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en junio de 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	8 de agosto de 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	7 de octubre de 2015

## **I lisa**

**Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi teaduslikud järeldused ja  
müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimite riskihindamise komitee hindamisaruannet isoniasiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Arvestades pankreatiidi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN), eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS), vaskuliidi ja hepatiidi juhte, millest on teatatud käesoleva perioodilise ohutusaruande perioodi vältel, soovib ravimite riskihindamise komitee, et kui isoniasiidi sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8 eespool nimetatud kõrvaltoimeid ei sisalda, tuleb need sinna lisada.

Seega leidis ravimite riskihindamise komitee, võttes arvesse olemasolevaid andmeid pankreatiidi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni, vaskuliidi ja hepatiidi kohta, et muudatuste tegemine isoniasiidi sisaldavate ravimite ravimiteabes on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimite riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Isoniasiidi käsitlevate teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainena isoniasiidi sisaldavate ravimite kasu/riski suhe on soodne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et käesoleva perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilubade tingimusi tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või on kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele isoniasiidi sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende müügilubades.

## **II lisa**

**Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes**

## Ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastes lõikudes tehtavad muudatused

- Lõik 4.8.

Organsüsteemi klassi „naha ja nahaaluskoe kahjustused“ tuleb esinemissagedusega „harv“ lisada järgmised kõrvaltoimed (lisatav tekst on **paksus kirjas ja alla joonitud**):

### **toksiline epidermaalne nekrolüüs, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (DRESS)**

Organsüsteemi klassi „maks ja sapiteede häired“ tuleb esinemissagedusega „aeg-ajalt“ lisada järgmised kõrvaltoimed:

#### **hepatiit**

Organsüsteemi klassi „seedetrakti häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmised kõrvaltoimed:

#### **pankreatiit**

Organsüsteemi klassi „vaskulaarsed häired“ tuleb esinemissagedusega „teadmata“ lisada järgmised kõrvaltoimed:

#### **vaskuliit**

## Pakendi infolehe asjakohastes lõikudes tehtavad muudatused

Pankreatiit, toksiline epidermaalne nekrolüüs, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (DRESS) ja hepatiit tuleb esitada teistest kõrvaltoimetest eespool eraldi pealkirja all, nagu on näidatud allpool (lisatud tekst on **paksus kirjas ja alla joonitud**).

- Lõik 4.

[...]

Kui teil esineb mõni järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige oma arstiga niipea kui võimalik.

- **Kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat kõhu- ja seljavalu (pankreatiit, esinemissagedus teadmata).**
- **Raske ja ulatuslik nahakahjustus (epidermise ja limaskestast pindmise kihi irdumine) (toksiline epidermaalne nekrolüüs, TEN, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st).**
- **Ravimreaktsioon, mis põhjustab löövet, palavikku, siseelundite põletikku, hematoloogiliste näitajate ebanormaalseid väärtusi ja süsteemset haigust (DRESS-sündroom, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st).**
- **Naha või silmavalgete kollasus, tume uriin ja hele väljaheide, väsimus, nõrkus, isutus, iiveldus või oksendamine, mille põhjustavad maksaprobleemid (hepatiit, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)**

Vaskuliit tuleb lisada esinemissagedusega „teadmata“ kõrvaltoimete loetellu:

- **veresoonte põletik.**

[...]



**III lisa**

**Seisukoha rakendamise ajakava**

## Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015. aasta juuni koosolek.
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liimesriiklde pädevatele asutustele:	8. august 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	7. oktoober 2015

## **Liite I**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen  
muuttamiselle**

## **Tieteelliset johtopäätökset**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt isoniatsidia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Koska määräaikaisen turvallisuusraportin raportointijakson aikana esiintyi haimatulehdusta, toksista epidermaalista nekrolyysiä, yleisoireisia eosinofiilisia reaktioita (DRESS), vaskuliittia ja hepatiittia, PRAC suositteli niiden isoniatsidia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenveltojen päivittämistä, joihin nämä reaktiot eivät vielä sisälly, ja näiden haittareaktioiden lisäämistä kohtaan 4.8.

Niinpä PRAC katsoi haimatulehdusta, toksista epidermaalista nekrolyysiä, yleisoireisia eosinofiilisia reaktioita, vaskuliittia ja hepatiittia koskevien saatavissa olevien tietojen perusteella, että isoniatsidia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin on tehtävä muutoksia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC) tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Isoniatsidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että isoniatsidia vaikuttavana aineena sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuisa, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytyt muitakin isoniatsidia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä on määrä hyväksyä tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että myös niiden myyntilupia muutetaan samalla tavalla.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden tuotetietoja koskevat muutokset**

## Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

- Kohta 4.8.

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinluokkaan "Iho ja ihonalainen kudus".

Esiintymistiheys on "harvinainen" (uusi teksti on **lihavoitu ja alleviivattu**):

**toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen reaktio**

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinluokkaan "Maksa ja sappi".

Esiintymistiheys on "melko harvinainen":

**hepatiitti**

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinluokkaan "Ruoansulatuselimistö".

Esiintymistiheys on "tuntematon":

**haimatulehdus**

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinluokkaan "Verisuonisto".

Esiintymistiheys on "tuntematon":

**vaskuliitti**

## Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Kohdat haimatulehdus, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen reaktio ja hepatiitti on korostettava tavanomaisessa luettelossa ja otsikoitava erikseen, kuten jäljempänä (uusi teksti on **lihavoitu ja alleviivattu**):

- Kohta 4

[...]

Ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **haimatulehdus, joka aiheuttaa kovaa kipua vatsassa ja selässä (pankreatiitti, esiintymistiheys tuntematon)**
- **vaikea laaja ihovaurio (orvaskeden irtoaminen) (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)**
- **lääkeaineyliherkkyydestä johtuva reaktio, joka aiheuttaa ihottumaa, kuumetta, sisäelinten tulehdusta, hematologisia poikkeavuuksia ja yleissairautta (yleisoireinen eosinofiilinen reaktio, enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)**
- **maksaongelmista johtuva ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus tai virtsan tummuus ja ulosteen vaaleus, väsymys, voimattomuus, huonovointisuus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi tai oksentelu (hepatiitti, enintään yhdellä potilaalla sadasta).**

Vaskuliitti lisätään tavanomaiseen luetteloon. Esiintymistiheys on "tuntematon", ja käytettävä sanamuoto on seuraava:

- **Verisuonitulehdus.**

[...]

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n sopimuksen hyväksyminen:	CMDh:n kesäkuun 2015 kokous
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	8. elokuuta 2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	7. lokakuuta 2015



## **Annexe I**

**Conclusions scientifiques du CMDh et motifs de modification des termes  
des autorisations de mise sur le marché**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'isoniazide, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

A la lumière des cas de pancréatite, de nécrolyse épidermique toxique (NET), de syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, DRESS), de vascularite et d'hépatite rapportés durant la période de rapport de ce PSUR, le PRAC a recommandé que les RCP des médicaments contenant de l'isoniazide, qui n'incluent pas encore ces réactions, soient mis à jour et que la section 4.8 inclue ces effets indésirables.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant les pancréatites, les nécrolyses épidermiques toxiques (NET), les syndromes de réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse, DRESS), les vascularites et les hépatites, le PRAC a estimé que des modifications des informations sur les produits contenant de l'isoniazide s'imposent.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs recommandant la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'isoniazide, le CMDh a estimé que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant la substance active isoniazide est favorable en ce qui concerne les modifications proposées de l'information sur le produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, devraient être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'isoniazide sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE dans l'avenir, le CMDh recommande par conséquent la modification des libellés de ces autorisations de mise sur le marché.

## **Annexe II**

**Modifications de l'information sur le produit des médicaments ayant obtenu l'autorisation nationale**

## Modifications des sections correspondantes du résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.8.

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants sous le Système/organe «Affections de la peau et du tissu sous-cutané» avec une fréquence «rare» (nouveau texte en caractères **gras et soulignés**):

**nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, DRESS)**

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants sous le Système/organe «Troubles hépatobiliaires» avec une fréquence «rare»:

### **hépatite**

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants sous le Système/organe «Affections gastro-intestinales» avec une fréquence «indéterminée»:

### **pancréatite**

Il convient d'ajouter les effets indésirables suivants sous le Système/organe « Affections vasculaires» avec une fréquence «indéterminée»:

### **vascularite**

## Modifications à apporter aux rubriques pertinentes de la notice

Il convient d'attirer l'attention sur la pancréatite, la NET, le syndrome DRESS et l'hépatite en haut de la liste ordinaire, avec un titre spécial, voir ci-dessous (nouveau texte en caractères **gras et soulignés**).

- Section 4

[...]

Si vous ressentez l'un des effets secondaires suivants, veuillez contacter votre médecin dans les plus brefs délais:

- **Inflammation du pancréas, qui provoque une forte douleur dans l'abdomen et dans le dos (pancréatite, fréquence indéterminée).**
- **De graves lésions étendues de la peau (séparation de l'épiderme et des membranes superficielles des muqueuses) (nécrolyse épidermique toxique, NET, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)**
- **Une réaction au médicament qui provoque des éruptions cutanées, de la fièvre, une inflammation des organes internes, des anomalies hématologiques et une maladie systémique (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, DRESS, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000).**
- **Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, ou urines plus foncées et selles plus pâles, fatigue, faiblesse, malaise, perte d'appétit, nausées ou vomissements provoqués par des problèmes de foie (hépatite, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100).**

Il convient d'ajouter la vascularite avec une fréquence «indéterminée» dans la liste ordinaire, avec la formulation suivante:

- **Inflammation des vaisseaux sanguins.**

### **Annexe III**

**Calendrier de mise en œuvre de cet avis**

## Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh:	Réunion du CMDh de juin 2015
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes:	8 août 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	7 octobre 2015

## **Dodatak I**

**Znanstveni zaključci CMDh-a i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za  
stavljanje lijeka u promet**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za izoniazid, znanstveni zaključci su sljedeći:

U svjetlu slučajeva pankreatitisa, toksične epidermalne nekrolize (TEN), osipa uzrokovanog lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), vaskulitisa i hepatitisa prijavljenih tijekom izvještajnog razdoblja ovog PSUR-a, PRAC je preporučio da se SPC-ovi za lijekove koji sadrže izoniazid, a još ne uključuju ove reakcije, trebaju ažurirati, te dio 4.8 treba uključivati ove nuspojave.

Stoga, u svjetlu dostupnih podataka vezanih uz pankreatitis, toksičnu epidermalnu nekrolizu, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima, vaskulitis i hepatitis, PRAC je zaključio da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže izoniazid opravdane.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za izoniazid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže djelatnu tvar izoniazid povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže izoniazid.



## **Dodatak II**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova**

## Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave treba dodati pod SOC „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ s učestalosti „rijetko“ (novi tekst otisnut je **podebljanim slovima i podcrtan**):

### **toksična epidermalna nekroliza, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima**

Sljedeće nuspojave treba dodati pod organski sustav (SOC) „Poremećaji jetre i žuči“ s učestalosti „manje često“:

### **hepatitis**

Sljedeće nuspojave treba dodati pod SOC „Poremećaji probavnog sustava“ s učestalosti „nepoznato“:

### **pankreatitis**

Sljedeće nuspojave treba dodati pod SOC „Krvožilni poremećaji“ s učestalosti „nepoznato“:

### **vaskulitis**

## Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

Pankreatitis, TEN, DRESS i hepatitis trebaju biti istaknuti iznad redovnog popisa s posebnim naslovom, vidjeti tekst u nastavku (novi tekst otisnut je **podebljanim slovima i podcrtan**):

- Dio 4

[...]

**Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava obavijestite svog liječnika što je prije moguće:**

- **Upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima (pankreatitis, učestalost nije poznata).**
- **Teško opsežno oštećenje kože (odvajanje epidermisa i površinskih sluznica) (toksična epidermalna nekroliza, TEN, može se javiti u do 1 na 1000 osoba).**
- **reakcija na lijek koja uzrokuje osip, vrućicu, upalu unutarnjih organa, hematološke abnormalnosti i sistemsku bolest (DRESS sindrom, može se javiti u do 1 na 1000 osoba).**
- **Žutilo kože ili bjeloočnica, ili urin postaje tamniji, a stolica bljeđa, umor, slabost, malaksalost, gubitak apetita, mučnina ili povraćanje uzrokovano problemima s jetrom (hepatitis, može se javiti u do 1 na 100 osoba).**

Vaskulitis treba dodati pod učestalost „nepoznato“ u redovnom popisu uz sljedeći tekst:

- **Upala krvnih žila.**

[...]

## **Dodatak III**

### **Raspored provedbe mišljenja**

## Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u lipnju 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	8. kolovoza 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	7. listopada 2015.

## **I. melléklet**

**A CMDh tudományos következtetései és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a PRAC által az izoniazidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel kapcsolatos értékelő jelentést, a tudományos következtetések az alábbiak:

Figyelembe véve az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés beszámolási időszakában jelentett pankreatitisz, toxikus epidermális nekrolízis (TEN), eozinofília szisztémás tünetek (DRESS), vaszkulitisz és hepatitisz eseteit, a PRAC javasolta, hogy frissítsék az izoniazid tartalmú készítmények alkalmazási előírását, amely még nem tartalmazza ezeket a reakciókat, és hogy a 4.8 pont tartalmazza ezeket a mellékhatásokat.

Ezért a rendelkezésre álló, pankreatitiszra, toxikus epidermális nekrolízisre, eozinofília szisztémás tünetekre, vaszkulitiszra és hepatitiszre vonatkozó adatokat tekintetbe véve a PRAC úgy határozott, hogy az izoniazidot tartalmazó gyógyszerek terméktájékoztatóinak változtatásai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás**

Az izoniazidra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy az izoniazid hatóanyag-tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező a terméktájékoztató javasolt módosításai mellett.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR értékelés tárgykörébe tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell. Amennyiben további, izoniazidot tartalmazó gyógyszerek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, vagy a jövőben kerülnek engedélyezésre az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy a rájuk vonatkozó forgalomba hozatali engedély is ennek megfelelően kerüljön módosításra.

## **II. melléklet**

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) terméktájékoztatójának  
módosításai**

## **Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjainak módosításai a következők**

- 4.8 pont

Az „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri besorolásnál (SOC) az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni „ritka” gyakorisággal (az új szöveg **félkövéren szedve és aláhúzva**):

### **toxikus epidermális nekrolízis, eozinofília szisztémás tünetek**

A „Máj- és epebetegségek, illetve tünetek” szervrendszeri besorolásnál (SOC) az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni „nem gyakori” gyakorisággal:

### **hepatitisz**

Az „Emésztőrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál (SOC) az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

### **pankreatitisz**

Az „Érbetegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál (SOC) az alábbi mellékhatásokat kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

### **vaszkulitisz**

## **A betegtájékoztató vonatkozó pontjainak módosításai a következők**

A pankreatitiszt, a TEN-t, a DRESS-t és a hepatitiszt speciális címsorral kell kiemelni a rendszeres lista fölé (az új szöveg **félkövéren szedve és aláhúzva**).

- 4. pont

[...]

**Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, mielőbb forduljon kezelőorvosához:**

- **Hasnyálmirigy-gyulladás, amely erős has- és hátfájalmat okoz (pankreatitisz, nem ismert gyakorisággal).**
- **Súlyos, kiterjedt bőrkárosodás (az epidermisz és a felületi nyálkahártyák szétválása) (toxikus epidermális nekrolízis, TEN, 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).**
- **Gyógyszerreakció, amely kiütést, lázat, a beteg belső szerveinek gyulladását, hematológiai zavarokat és szisztémás betegségeket okoz (DRESS szindróma, 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).**
- **A bőr vagy a szemfehéreje besárgulása, vagy a vizelet sötétebbé, a széklet halványabbá válása, fáradtság, gyengeség, rossz közérzet, étvágytalanság, májproblémák okozta hányinger vagy hányás (hepatitisz, 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).**

A vaszkulitiszt a „nem ismert” gyakoriságnál kel beilleszteni a rendszeres listába az alábbi szövegezéssel:

- **A vérerek gyulladása.**

[...]



### **III. melléklet**

**Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. júniusi CMDh ülés
A megállapodás mellékletei fordításának továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. augusztus 8.
A megállapodás végrehajtása a tagállamokban (a módosítások benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja(i) által):	2015. október 7.

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður CMDh og ástæður fyrir breytingu á skilyrðum  
markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir isoniazid eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Í ljósi tilvika brisbólgu, dreps í húðþekju, lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS), æðabólgu og lifrabólgu sem greint var frá á þessu PSUR tímabili, leggur PRAC til að uppfæra eigi samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir lyf sem innihalda isoniazid sem enn sem komið er fela ekki í sér upplýsingar um þessi viðbrögð þannig að kafli 4.8 feli í sér þessar aukaverkanir.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um brisbólgu, drep í húðþekju, lyfjaútbrot með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS), æðabólgu og lifrabólgu telur PRAC því að breytingar á lyfjaupplýsingunum fyrir lyf sem innihalda isoniazid séu réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður sem mæla með breytingu á skilyrðum markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir isoniazid telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu fyrir lyf, sem innihalda virka innihaldsefnið isoniazid, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh hefur komist að þeirri niðurstöðu að breyta þurfi skilyrðum markaðsleyfa lyfja sem þessi miðlæga PSUR matsskýrsla nær yfir. CMDh mælir því með að skilyrði markaðsleyfa annarra lyfja, sem innihalda isoniazid og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða eiga eftir að fá markaðsleyfi, verði breytt.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingunum fyrir lyf með landsmarkaðsleyfi**

## Breytingar á viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC)

- Kafli 4.8

Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við undir líffæraflokk „Húð og undirhúð“ með tíðni „mjög sjaldgæfar“ (nýr texti **feitletraður og undirstrikaður**):

### **drep í húðþekju, lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum**

Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við undir líffæraflokk „Lifur og gall“ með tíðni „sjaldgæfar“:

### **lifrabólga**

Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við undir líffæraflokk „Meltingarfæri“ með tíðni „tíðni ekki þekkt“:

### **brísbólga**

Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við undir líffæraflokk „Æðar“ með tíðni „tíðni ekki þekkt“:

### **æðabólga**

## Breytingar á viðeigandi köflum í fylgiseðli

Beina á athygli að brísbólgu, drep í húðþekju, lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum og lifrabólgu með því að setja þessar aukaverkanir fyrir ofan reglubundna listann með sérstakri fyrirsögn, sjá neðar (nýr texti **feitletraður og undirstrikaður**).

- Kafli 4

[...]

Ef þú finnur fyrir einhverri af eftirfarandi aukaverkunum skaltu hafa samband við lækninn svo fljótt sem auðið er:

- **Bólga í brisi, sem getur valdið verulegum verkjum í kviði og baki (brísbólga, tíðni ekki þekkt).**
- **Alvarlegar, víðtækar skemmdir í húð (húðþekja og yfirborð slímhúða losnar frá) (drep í húðþekju, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).**
- **Lyfjaviðbrögð sem valda útbrotum, sótthita, bólgu í innri líffærum, óeðlilegri blóðmynd og altækum veikindum (lyfjaútbrotum með eósíníklafjöld og altækum einkennum, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).**
- **Gulnun húðar eða augnhvítunnar, eða þvag verður dekkra og hægðir ljósari, þreyta, þróttleysi, lasleiki, missir matarlystar, ógleði eða uppköst vegna lifrarkvilla (lifrabólga, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).**

Æðabólga skal bætast við reglubundna listann undir tíðninni „tíðni ekki þekkt“ með orðalaginu:

- **Bólga í æðum.**

[...]

### **Viðauki III**

**Tímatafla fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

## Tímatafla fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Niðurstaða CMDh:	Júní 2015 á fundi CMDh
Þýðingar viðauka niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	8. ágúst 2015
Innleiðing niðurstöðunnar af aðildarlöndunum (umsókn um tegundabreytingu frá markaðsleyfishafa):	7. október 2015



## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche del CMDh e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

### **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della relazione di valutazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) sui rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per l'isoniazide, le conclusioni scientifiche sono le seguenti.

Alla luce dei casi di pancreatite, necrolisi epidermica tossica (NET), sintomi sistemici di eosinofilia (DRESS), vasculite ed epatite riferiti durante il periodo di segnalazione del presente PSUR, il PRAC ha raccomandato che il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei medicinali contenenti isoniazide, per i quali tali reazioni non sono ancora elencate, debba essere aggiornato e che tali reazioni avverse debbano essere incluse nel paragrafo 4.8.

In considerazione dei dati disponibili relativi a pancreatite, necrolisi epidermica tossica, sintomi sistemici di eosinofilia (DRESS), vasculite ed epatite, il PRAC ha pertanto ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti isoniazide siano giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

### **Motivazioni per raccomandare la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche sull'isoniazide, il CMDh ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti il principio attivo isoniazide sia favorevole, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh è quindi giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione del PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui medicinali aggiuntivi contenenti isoniazide siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda di modificare di conseguenza tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del/i medicinale/i autorizzato/i  
a livello nazionale**

## **Modifiche da apportare nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" con frequenza "rara" (nuovo testo in **grassetto e sottolineato**):

### **necrolisi epidermica tossica, sintomi sistemici di eosinofilia**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC "Patologie epatobiliari" con frequenza "non comune":

### **epatite**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC "Patologie gastrointestinali" con frequenza "non nota":

### **pancreatite**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte alla SOC "Patologie vascolari" con frequenza "non nota":

### **vasculite**

## **Modifiche da apportare nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo**

Pancreatite, NET, DRESS ed epatite devono essere messi in evidenza al di sopra del normale elenco con un titolo speciale; vedere sotto (nuovo testo in **grassetto e sottolineato**).

- Paragrafo 4

[...]

**Se manifesta qualcuno dei seguenti effetti indesiderati, contatti il suo medico il prima possibile:**

- **Infiammazione del pancreas, che causa forte dolore all'addome e alla schiena (pancreatite, frequenza non nota).**
- **Danni cutanei gravi ed estesi (separazione dell'epidermide e delle membrane mucose superficiali) (necrolisi epidermica tossica - NET, può riguardare fino a 1 persona su 1 000).**
- **Una reazione al farmaco che causa eritema, febbre, infiammazione degli organi interni, alterazioni ematologiche e malattie sistemiche (sindrome DRESS, può riguardare fino a 1 persona su 1 000).**
- **Ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi, o urina scura e feci chiare, affaticamento, astenia, malessere, perdita di appetito, nausea o vomito causati da problemi al fegato (epatite, può riguardare fino a 1 persona su 100).**

La vasculite deve essere aggiunta al normale elenco con frequenza "non nota" e con la seguente formulazione:

- **Infiammazione dei vasi sanguigni.**

[...]

### **Allegato III**

**Calendario per l'attuazione della presente posizione**

## Calendario per l'attuazione dell'accordo

Adozione dell'accordo del CMDh:	Riunione del CMDh di giugno 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati dell'accordo alle autorità nazionali competenti:	8 agosto 2015
Attuazione dell'accordo da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	7 ottobre 2015

**I priedas**

**CMD(h) mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto izoniazido periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, buvo parengtos toliau pateikiamos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į pankreatito, toksinės epidermio nekrolizės (TEN), sisteminių eozinofilijos simptomų (DRESS sindromo), vaskulito ir hepatito atvejus, apie kuriuos buvo pranešta per šio PASP ataskaitinį laikotarpį, PRAC rekomendavo atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra izoniazido, preparato charakteristikų santrauką, kurioje šios reakcijos dar nenurodytos, ir į 4.8 skyrių įtraukti šias nepageidaujamas reakcijas.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis, susijusius su pankreatitu, toksine epidermio nekrolize, sisteminiais eozinofilijos simptomais, vaskulitu ir hepatitu, PRAC laikėsi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra izoniazido, informacinių dokumentų pakeitimai yra pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė [CMD(h)] sutinka su PRAC mokslinėmis išvadomis.

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimų sąlygas**

CMD(h), remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl izoniazido, laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos izoniazido, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai pritarė, kad preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra izoniazido, arba ateityje bus prašoma suteikti tokių vaistinių preparatų registracijos ES pažymėjimus, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.



## II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruoto (-ų) vaistinio (-  
ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

## **Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius**

- 4.8 skyrius

Organų sistemos klasės (OSK) „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant dažnį „reti“ (naujas tekstas **paryškintas ir pabrauktas**):

### **toksinė epidermio nekrolizė, sisteminiai eozinofilijos simptomai**

OSK „Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant dažnį „nedažni“:

### **hepatitas**

OSK „Virškinimo trakto sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant dažnį „dažnis nežinomas“:

### **pankreatitas**

OSK „Kraujagyslių sutrikimai“ skiltį reikia papildyti toliau nurodytomis nepageidaujamomis reakcijomis, nurodant dažnį „dažnis nežinomas“:

### **vaskulitas**

## **Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius**

Informaciją apie pankreatitą, TEN, DRESS sindromą ir hepatitą reikia pateikti ryškesniu šriftu virš įprasto nepageidaujamų reakcijų sąrašo su specialia antrašte (naujas tekstas **paryškintas ir pabrauktas**).

- 4 skyrius

[...]

**Jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš šių šalutinių reiškinių, kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją:**

- **Kasos uždegimas, kuris sukelia stiprų juosmens srities ir nugaros skausmą (pankreatitas, dažnis nežinomas).**
- **Išplitęs sunkus odos pažeidimas (atsiskiria epidermis ir viršutinis gleivinės sluoksnis) (toksinė epidermio nekrolizė [TEN], gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000).**
- **Reakcija į vaistą, kuri sukelia bėrimą, karščiavimą, vidaus organų uždegimą, hematologinių rodiklių nukrypimus nuo normos ir sisteminį sveikatos sutrikimą (DRESS sindromas, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 1 000).**
- **Kepenų veiklos sutrikimų sukeltas odos arba akių baltymo pageltimas arba šlapimo patamsėjimas ir blyškesnė išmatų spalva, silpnumas, negalavimas, sumažėjęs apetitas, pykinimas arba vėmimas (hepatitas, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100).**

Vaskulitą reikia įtraukti į įprastą sąrašą prie dažnio „dažnis nežinomas“, pateikiant tokią formulotę:

- **Kraujagyslių uždegimas.**

[...]

### **III priedas**

**Šios nuomonės įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Pritarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

CMD(h) pritarimo priėmimas:	2015 m. birželio mėn. CMD(h) posėdis
Pritarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms:	2015 m. rugpjūčio 8 d.
Pritarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas):	2015 m. spalio 7 d.

**I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums izmaiņām reģistrācijas apliecību  
noteikumos**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā *PRAC* novērtējuma ziņojumu par *PSUR* attiecībā uz izoniazīdu, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pankreatīta, toksiskas epidermālas nekrolīzes (*TEN*), eozinofilijas sistēmisko simptomu (*DRESS*), vaskulīta un hepatīta gadījumus, par kuriem ziņots šajā *PSUR* ziņošanas periodā, *PRAC* ieteikums ir atjaunināt tos zāļu aprakstus (*SmPC*) izoniazīdu saturošajām zālēm, kuros šīs reakcijas vēl nav minētas, un iekļaut attiecīgās nevēlamās blakusparādības 4.8. iedaļā.

Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus par pankreatītu, toksisko epidermālo nekrolīzi, eozinofilijas sistēmiskajiem simptomiem, vaskulītu un hepatītu, *PRAC* uzskatīja, ka vajadzīgas izmaiņas zāļu informācijā par izoniazīdu saturošajām zālēm.

*CMDh* piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

## **Pamatojums ieteikumam par izmaiņām reģistrācijas apliecību noteikumos**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par izoniazīdu, *CMDh* uzskata, ka aktīvo vielu izoniazīdu saturošu zāļu ieguvumu un risku attiecība ir labvēlīga ar nosacījumu, ja tiks veiktas ierosinātās izmaiņas zāļu aprakstā.

*CMDh* uzskata, ka zālēm jāmaina reģistrācijas apliecības, ņemot vērā šo vienu *PSUR* vērtējumu. *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt reģistrācijas apliecības arī citām papildu zālēm, kas satur izoniazīdu un pašlaik ir reģistrētas ES vai kuru reģistrācijas procedūras ES tiks veiktas nākotnē.

## **II pielikums**

**Grozījumi zāļu aprakstos valstu zāļu reģistros iekļautajām zālēm**

## Grozījumi, kas jāiekļauj attiecīgajās zāļu aprakstu iedaļās

- 4.8. iedaļa

SOK "Ādas un zemādas audu bojājumi" jāpapildina ar šādām nevēlamām blakusparādībām, norādot "reti" (jaunais teksts **treknrakstā un pasvītrots**):

### **toksiska epidermāla nekrolīze, eozinofilijas sistēmiski simptomi.**

SOK "Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi" jāpapildina ar šādām nelabvēlīgām blakusparādībām, norādot "retāk":

### **hepatīts**

SOK "Kuņģa-zarnu trakta traucējumi" jāpapildina ar šādām nelabvēlīgām blakusparādībām, norādot "nav zināmi":

### **pankreatīts**

SOK "Asinsvadu sistēmas traucējumi" jāpapildina ar šādām nelabvēlīgām blakusparādībām, norādot "nav zināmi":

### **vaskulīts**

## Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu lietošanas instrukcijas attiecīgajās iedaļās

Pankreatīts, *TEN*, *DRESS* un hepatīts jāizdala virs parastā saraksta zem īpaša virsraksta (jaunais teksts **treknrakstā un pasvītrots**).

- 4. iedaļa

[..]

**Ja jūs novērojat kādas no šīm blakusparādībām, pēc iespējas ātri sazinieties ar savu ārstu:**

- **Aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras sāpes vēderā un mugurā (pankreatīts, biežums nav zināms).**
- **Stiprs plašs ādas bojājums (epidermas un virspusējo gļotādu atdalīšanās) (toksiska epidermāla nekrolīze (*TEN*) var skart līdz 1 no 1 000 pacientiem)**
- **Zāļu izsaukta reakcija, kas izraisa izsitumus, drudzi, iekšējo orgānu iekaisumu, hematoloģiskas pataloģijas un sistēmisku saslimšanu (*DRESS* sindromu) var skart līdz 1 no 1 000 pacientiem)**
- **Ādas vai acu baltumu dzelte, urīna tumšāka iekrāsošanās un gaišāka fēču krāsa, nogurums, vājums, vārgums, ēstgribas zudums, slikta dūša vai vemšana, ko izraisījušas aknu problēmas (hepatīts var skart līdz 1 no 100 pacientiem).**

Vaskulīts jāpievieno parastajā sarakstā ar norādi "nav zināmi" un šādu formulējumu:

- **Asinsvadu iekaisums.**

[..]



**III pielikums**

**Šā viedokļa īstenošanas laika grafiks**

## Nolīguma īstenošanas laika grafiks

<i>CMDh</i> nolīguma pieņemšana:	<i>CMDh</i> sanāksme 2015. gada jūnijā
Nolīguma pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2015. gada 8. augusts
Nolīguma īstenošana dalībvalstīs (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņas):	2015. gada 7. oktobris

## **Anness I**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal atenolol/chlortalidone, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tal-każijiet ta' pankreatite, nekroliżi epidermali tossika (TEN), sintomi sistemici ta' esinofilja (DRESS), vaskulite u epatite rrapportati matul il-perjodu ta' rrapportar ta' dan il-PSUR, il-PRAC irrakkomanda li l-SmPC tal-prodotti mediċinali li fihom isoniazid, li għad ma jinkludux dawn ir-reazzjonijiet, għandu jiġi aġġornat u li sezzjoni 4.8 għandha tinkludi dawn ir-reazzjonijiet avversi.

Għaldaqstant, minhabba d-data disponibbli dwar il-pankreatite, in-nekroliżi epidermali tossika (TEN), sintomi sistemici ta' esinofilja (DRESS), vaskulite u epatite, il-PRAC qies li t-tibdil għall-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom isoniazid huwa meħtieġ.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal isoniazid, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva anagrelide huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh jieħu l-pożizzjoni li għandhom jiġu varjati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt il-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR. Diment li l-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom atenolol/chlortalidone huma awtorizzati bħalissa fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali  
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

## **Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) ('Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda' bi frekwenza 'rari' (test ġdid **f'tipa skura u b'linja taħtu**):

### **nekroliżi epidermali, sintomi sistemici ta' esinofilja**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-sistema tal-klassifika tal-organi ('Disturbi fil-fwied u fil-marrara' bi frekwenza 'mhux komuni':

### **epatite**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-sistema tal-klassifika tal-organi ('Disturbi gastro-intestinali' bi frekwenza 'mhux magħrufa':

### **pankreatite**

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt is-sistema tal-klassifika tal-organi ('Disturbi vaskulari' bi frekwenza 'mhux magħrufa':

### **vaskulite**

## **Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' tagħrif**

Pankreatite, TEN, DRESS u epatite għandhom ikunu enfasizzati fuq il-lista regolari b'intestatura speċjali, ara taħt (test ġdid **f'tipa skura u linja taħt**)

- Sezzjoni 4

[...]

**Jekk tesperjenza kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin, ikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr.**

- **Infjammazzjoni tal-frixa, li tikkawża wġiġh sever fl-addome u fid-dahar (pankreatite, frekwenza mhux magħrufa).**
- **Ħsara severa u estensiva tal-ġilda (separazzjoni tal-epidermis u membrani mukużi superfiċjali (nekroliżi epidermali tossika, TEN, jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)**
- **Reazzjoni għall-medicina li tikkawża raxx, deni, infjammazzjoni ta' organi interni, anormalitajiet ematoloġiċi u mard sistemiku (sindrome DRESS, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000).**
- **Sfuriya tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn, jew l-awrina ssir iktar skura u l-ippurġar iktar ċar, għeja, dgħjufija, telqa, telf ta' aptit, dardir jew rimettar ikkawżat minn problemi fil-fwied (epatite, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100).**

Vaskulite għandha tiżdied taħt il-frekwenza "mhux magħrufa" fil-lista regolari bil-kliem:

- **Infjammazzjoni tal-vini tad-dem.**

[...]

### **Anness III**

**Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

## Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Ġunju 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	8 ta' Awwissu 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (preżentazzjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	7 ta' Ottubru 2015



## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusie**

Na bestudering van het beoordelingsrapport van het PRAC betreffende de PSUR's voor isoniazide, luiden de wetenschappelijke conclusies als volgt:

In het licht van de gevallen van pancreatitis, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), vasculitis en hepatitis die zijn gemeld tijdens de meldingsperiode van deze PSUR, adviseerde het PRAC dat de samenvatting van productkenmerken (SPC) van de isoniazide-bevattende geneesmiddelen, waarin deze reacties nog niet zijn opgenomen, dient te worden bijgewerkt en dat deze ongewenste reacties in rubriek 4.8 dienen te worden opgenomen.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens over pancreatitis, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen, vasculitis en hepatitis, van mening dat de veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die isoniazide bevatten, gerechtvaardigd waren.

Het CMDh stemde in met de wetenschappelijke conclusies van het PRAC.

## **Redenen voor de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen**

Op grond van de wetenschappelijke conclusies aangaande isoniazide, is het CHMP van mening dat de baten/risicoverhouding van de geneesmiddelen die isoniazide als werkzame stof bevatten, gunstig is mits de productinformatie op de voorgestelde manier gewijzigd wordt.

Het CMDh 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 isoniazide bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert het CMDh dergelijke vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het/de nationaal goedgekeurde  
geneesmiddel(en)**

## Wijzigingen op te nemen in de betreffende rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Huid- en onderhuidaandoeningen' met de frequentie 'zelden' (nieuwe tekst **vet en onderstreept**):

### **toxische epidermale necrolyse, geneesmiddeluitslag met eosinofilie en systemische symptomen**

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Lever- en galaandoeningen' met de frequentie 'soms':

### **hepatitis**

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Maag-darmstelselaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

### **pancreatitis**

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Bloedvataandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

### **vasculitis**

## Wijzigingen op te nemen in de betreffende rubrieken van de bijsluiters

Pancreatitis, TEN, DRESS en hepatitis dienen boven de reguliere lijst te worden benadrukt met een speciaal kopje, zie hieronder (nieuwe tekst **vet en onderstreept**).

- Rubriek 4

[...]

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen ervaart:

- **Ontsteking van de alvleesklier, wat ernstige pijn in buik en rug veroorzaakt (pancreatitis, frequentie niet bekend).**
- **Ernstige uitgebreide huidbeschadiging (loslaten van epidermis en oppervlakkige slijmvlies) (toxische epidermale necrolyse, TEN, kan bij maximaal 1 op 1 000 personen voorkomen)**
- **Een bijwerking die leidt tot huiduitslag, koorts, ontsteking van inwendige organen, hematologische afwijkingen en systemische ziekte (DRESS-syndroom, kan bij maximaal 1 op de 1 000 mensen voorkomen).**
- **Gele verkleuring van de huid of het oogwit, of donker wordende urine en bleker wordende ontlasting, vermoeidheid, zwakte, malaise, verlies van eetlust, misselijkheid of braken als gevolg van leverproblemen (hepatitis, kan bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen).**

Vasculitis dient in de reguliere lijst te worden toegevoegd onder de frequentie 'niet bekend' met de formulering:

- **Ontsteking van de bloedvaten**

[...]

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van dit standpunt**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Goedkeuring van de overeenkomst van de CMD(h):	Juni 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	8 augustus 2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	7 oktober 2015

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe CMDh i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Biorąc pod uwagę sprawozdanie oceniające PRAC dotyczące raportów PSUR dla izoniazydu, wnioski naukowe są następujące:

wobec występowania przypadków zapalenia trzustki, toksycznej nekrolizy naskórka (TEN), objawów układowych eozynofilii (DRESS), zapalenia naczyń krwionośnych i wątroby zgłoszonych w okresie sprawozdawczym niniejszego raportu PSUR, PRAC zalecił zaktualizowanie tych wersji ChPL dla produktów leczniczych zawierających izoniazyd, które nie zawierają wspomnianych działań niepożądanych, przy czym działania te należy zawrzeć w punkcie 4.8.

W związku z tym wobec dostępnych danych dotyczących zapalenia trzustki, toksycznej nekrolizy naskórka, objawów układowych eozynofilii, zapalenia naczyń krwionośnych i wątroby PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających izoniazyd.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

## **Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących izoniazydu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających izoniazyd jest korzystny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinny zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające izoniazyd są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.



## **Aneks II**

**Zmiany w informacji o produkcie dla produktów leczniczych  
dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych**

## **Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego**

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” z częstością „rzadko” (nowy tekst został **pogrubiony i podkreślony**):

### **toksyczna nekroliza naskórka, objawy układowe eozynofilii**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” z częstością „niezbyt często”:

### **zapalenie wątroby**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia żołądka i jelit” z określeniem „częstość nieznana”:

### **zapalenie trzustki**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia naczyniowe” z określeniem „częstość nieznana”:

### **zapalenie naczyń krwionośnych**

## **Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach ulotki dla pacjenta**

Zapalenie trzustki, TEN, DRESS i zapalenie wątroby należy wymienić powyżej standardowej listy działań i opatrzyć specjalnym nagłówkiem — patrz poniżej (nowy tekst został **pogrubiony i podkreślony**).

- Punkt 4

[...]

**W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem:**

- **Stan zapalny trzustki powodujący silny ból brzucha i pleców (zapalenie trzustki, częstość nieznana).**
- **Poważne, rozległe uszkodzenia skóry (oddzielanie się naskórka i powierzchniowych błon śluzowych) (toksyczna nekroliza naskórka, ang. TEN, może wystąpić u 1 osoby na 1000).**
- **Reakcja na lek powodująca wysypkę, gorączkę, stan zapalny narządów wewnętrznych, nieprawidłowości hematologiczne i choroby układowe (zespół DRESS, może wystąpić u 1 osoby na 1000).**
- **Żółknięcie skóry lub białek oczu bądź występowanie ciemniejszego moczu i jaśniejszego stolca, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, utrata apetytu, nudności lub wymioty spowodowane przez schorzenie wątroby (zapalenie wątroby, może wystąpić u 1 osoby na 100).**

Zapalenie naczyń krwionośnych należy dodać do działań określonych jako „częstość nieznana” w standardowym wykazie działań z treścią:

- **Stan zapalny naczyń krwionośnych.**

[...]

### **Załącznik III**

**Terminarz wprowadzenia niniejszego stanowiska w życie**

## Terminarz wprowadzenia postanowienia w życie

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh w czerwcu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom krajowym:	8 sierpnia 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	7 października 2015 r.

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos do CMDh para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

### **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) relativos à isoniazida, as conclusões científicas são as seguintes:

Perante os casos de pancreatite, necrólise epidérmica tóxica (NET), erupção cutânea associada a eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS), vasculite e hepatite notificados durante o período de notificação do presente RPS, o PRAC recomendou a atualização dos RCM dos medicamentos que contêm isoniazida que ainda não incluíssem estas reações e a inclusão destas reações adversas na secção 4.8.

Por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis relativos à pancreatite, à necrólise epidérmica tóxica (NET), à erupção cutânea associada a eosinofilia e sintomas sistémicos, à vasculite e à hepatite, o PRAC considerou serem necessárias alterações nas informações dos medicamentos que contêm isoniazida.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

### **Fundamentos da recomendação da alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas à isoniazida, o CMDh considera que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm a substância ativa isoniazida é favorável, na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos das Autorizações de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo isoniazida estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CHMP recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

## **Anexo II**

**Alterações dos termos da informação do medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por procedimentos nacionais**

## **Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.8

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos», com a frequência «raras» (texto novo em **negrito e sublinhado**):

### **necrólise epidérmica tóxica, erupção cutânea associada a eosinofilia e sintomas sistémicos**

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Afeções hepatobiliares», com a frequência «pouco frequentes»:

### **hepatite**

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Afeções hepatobiliares», com a frequência «pouco frequentes»:

### **pancreatite**

Devem ser acrescentadas as seguintes reações adversas na CSO «Afeções hepatobiliares», com a frequência «pouco frequentes»:

### **vasculite**

## **Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo**

Pancreatite, NET, síndrome DRESS e hepatite devem ser destacados acima da lista regular, com um cabeçalho especial; ver abaixo (novo texto em **negrito e sublinhado**).

- Secção 4

[...]

Se tiver algum dos seguintes efeitos secundários, contacte de imediato o seu médico:

- **Inflamação do pâncreas, que provoca dor forte na barriga e nas costas (pancreatite, frequência desconhecida).**
- **Lesões graves e extensas na pele (desprendimento da epiderme e das mucosas superficiais) (necrólise epidérmica tóxica, NET, pode afetar 1 em cada 1000 pessoas)**
- **Uma reação medicamentosa que provoca erupção cutânea, febre, inflamação dos órgãos internos, anomalias hematológicas e doença sistémica (síndrome DRESS, pode afetar 1 em cada 1000 pessoas).**
- **Amarelecimento da pele ou da parte branca do olho, escurecimento da urina e fezes esbranquiçadas, fadiga, fraqueza, mal-estar, perda de apetite, náuseas ou vômitos provocados por problemas no fígado (hepatite, pode afetar 1 em cada 100 pessoas).**

Vasculite deve ser acrescentada na frequência «desconhecida», na lista regular, com a seguinte redação:

- **Inflamação dos vasos sanguíneos.**

[...]



### **Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh de junho de 2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	8 de agosto de 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração dos termos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	7 de outubro de 2015

## **Anexa I**

**Concluzii științifice ale CMDh și motive pentru modificarea condițiilor  
autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru isoniazidă, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere cazurile de pancreatită, necroliză epidermică toxică (NET), eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), vasculită și hepatită, care au fost raportate în timpul perioadei de raportare a acestui RPAS, PRAC a recomandat actualizarea Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentele care conțin isoniazidă și care încă nu includ aceste reacții și introducerea acestor reacții adverse la punctul 4.8.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile privind pancreatita, necroliza epidermică toxică, eozinofilia și simptomele sistemice, vasculita și hepatita, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin isoniazidă sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru recomandarea modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru isoniazidă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin substanța activă isoniazidă este favorabil sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificate autorizațiile de punere pe piață pentru produsele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin isoniazidă sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

## **Anexa II**

**Modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele  
autorizate prin procedură națională**

## **Modificări care trebuie incluse la punctele relevante ale Rezumatului caracteristicilor produsului**

- Punctul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (SOC) „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” cu frecvență „rară” (noul text trebuie **îngroșat și subliniat**):

### **necroliză epidermică toxică, eozinofilie și simptome sistemice**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (SOC) „Tulburări hepatobiliare” „mai puțin frecvente”:

### **hepatită**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (SOC) „Tulburări gastro-intestinale” cu frecvență „necunoscută”:

### **pancreatită**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (SOC) „Tulburări vasculare” cu frecvență „necunoscută”:

### **vasculită**

## **Modificări care trebuie incluse la punctele relevante ale prospectului**

Pancreatita, NET, DRESS și hepatita trebuie evidențiate deasupra listei obișnuite într-o rubrică specială, după cum urmează mai jos (noul text trebuie **îngroșat și subliniat**).

- Punctul 4

[...]

**Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil, dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Inflamația pancreasului, care determină dureri severe la nivelul abdomenului și dureri dorsale (pancreatită cu frecvență necunoscută).**
- **Afecțiuni cutanate severe pe suprafețe extinse (separarea epidermului și a membranelor mucoase superficiale) (necroliza epidermică toxică, NET, poate afecta până la 1 persoană din 1000)**
- **O reacție adversă la medicament care determină erupții cutanate, febră, inflamatie la nivelul organelor interne, anomalii hematologice și boli sistemice (sindromul DRESS poate afecta până la 1 persoană din 1000).**
- **Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor sau urină de culoare mai închisă și scaune de culoare mai deschisă, fatigabilitate, stare de slăbiciune, stare de rău general, pierderea poftei de mâncare, greață sau vărsături cauzate de afecțiuni hepatice (hepatita poate afecta până la 1 persoană din 100).**

Vasculita trebuie adăugată la categoria de frecvență „necunoscută” în lista obișnuită, prin formularea:

- **Inflamarea vaselor de sânge.**

[...]

### **ANEXA III**

**Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Reuniunea CMDh din iunie 2015
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	8 august 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	7 octombrie 2015



## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki skupine CMDh in podlaga za spremembo pogojev  
dovoljenj za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Ob upoštevanju poročila odbora PRAC o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za izoniazid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede primerov pankreatitisa, toksične epidermalne nekrolize (TEN), reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), vaskulitisa in hepatitisa, o katerih so poročali med obdobjem poročanja, ki velja za ta PSUR, je odbor PRAC priporočil, da se povzetek glavnih značilnosti zdravil, ki vsebujejo izoniazid, ki še ne vsebuje teh reakcij, posodobi tako, da bo poglavje 4.8 vključevalo te neželene učinke.

Na podlagi razpoložljivih podatkov o pankreatitisu, toksični epidermalni nekrolizi (TEN), reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), vaskulitisu in hepatitisu je odbor PRAC menil, da so spremembe informacij o zdravilih, ki vsebujejo izoniazid, upravičene.

Skupina CMDh se je strinjala z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov v zvezi z izoniazidom je skupina CMDh menila, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zdravilno učinkovino izoniazid, ugodno pod pogojem, da se upoštevajo predlagane spremembe informacij o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, zajeta v to enotno oceno redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila. Če imajo dovoljenje za promet v EU druga zdravila, ki vsebujejo izoniazid, ali če bodo takšna zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za nacionalno odobrena zdravila**

## **Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.8

Organskemu sistemu „Bolezni kože in podkožja“ je treba dodati naslednje neželene učinke z „redko“ pogostnostjo (novo besedilo **okrepljeno in podčrtano**):

### **toksična epidermalna nekroliza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi**

Organskemu sistemu „Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov“ je treba dodati naslednje neželene učinke z „občasno“ pogostnostjo:

### **hepatitis**

Organskemu sistemu „Bolezni prebavil“ je treba dodati naslednje neželene učinke z „neznano“ pogostnostjo:

### **pankreatitis**

Organskemu sistemu „Žilne bolezni“ je treba dodati naslednje neželene učinke z „neznano“ pogostnostjo:

### **vaskulitis**

## **Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo**

Pankreatitis, TEN, DRESS in hepatitis morajo biti poudarjeni nad običajnim seznamom s posebnim naslovom; glejte spodaj (novo besedilo **okrepljeno in podčrtano**).

- Poglavlje 4

[...]

**Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, se čim prej posvetujte z zdravnikom:**

- **vnetje pankreasa (trebušne slinavke), ki povzroča hude bolečine v trebuhu in hrbtu (pankreatitis, neznana pogostnost),**
- **huda in obsežna poškodba kože (ločitev pokožnice in površinskih sluznic) (toksična epidermalna nekroliza, TEN, pojavi se lahko pri največ 1 bolniku od 1.000),**
- **reakcija na zdravilo, ki povzroča izpuščaje, povišano telesno temperaturo, vnetje notranjih organov, hematološke abnormalnosti in sistemsko bolezen (sindrom DRESS), pojavi se lahko pri največ 1 bolniku od 1.000),**
- **porumenelost kože in beločnic ali temnejši urin in blede blato, utrujenost, šibkost, splošno slabo počutje, izguba teka, slabost ali bruhanje, ki jih povzročajo težave z jetri (hepatitis, pojavi se lahko pri največ 1 bolniku od 100).**

Vaskulitis je treba dodati v običajni seznam z „neznano“ pogostnostjo in naslednjim besedilom:

- **vnetje krvnih žil**

[...]

### **Priloga III**

#### **Časovni raspored za izvajanje tega stališča**

## Časovni raspored za izvajanje sporazuma

Sprejetje sporazuma skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2015
Posredovanje prevodov prilog k sporazumu pristojnim nacionalnim organom:	8. avgust 2015
Izvajanje sporazuma s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	7. oktober 2015

## **Bilaga I**

**CMD(h):s vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) om de periodiska säkerhetsrapporterna för isoniazid dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med tanke på fallen av pankreatit, toxisk epidermal nekrolys (TEN), DRESS-syndrom ("Drug Reaction of Eosinophilia Systemic Symptoms"), vaskulit och hepatit som rapporterats under rapporteringsperioden för denna periodiska säkerhetsrapport, rekommenderade PRAC att produktresumén för de isoniazid-innehållande läkemedlen, som ännu inte innefattar dessa reaktioner, bör uppdateras, och att dessa biverkningar bör tas med i avsnitt 4.8.

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna om pankreatit, toxisk epidermal nekrolys, DRESS-syndrom, vaskulit och hepatit, fann PRAC därför att produktinformationen till läkemedel som innehåller isoniazid behöver ändras.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl till att rekommendera ändring av villkoren för godkännandena för försäljning**

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för isoniazid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen innehållande den aktiva substansen isoniazid är gynnsamt förutsatt att de föreslagna ändringarna i produktinformationen genomförs.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter i tillämpningsområdet för denna enda PSUR-bedömning (periodisk säkerhetsrapport) bör ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller isoniazid för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.



## **Bilaga II**

**Ändringar i produktinformationen till det/de nationellt godkända  
läkemedlen**

## Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt i produktresumén

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet "Hud och subkutan vävnad" med frekvensen "sällsynt" (ny text i **fet stil och understruken**):

### **toxisk epidermal nekrolys, DRESS syndrom ("Drug Reaction of Eosinophilia Systemic Symptoms")**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet "Lever och gallvägar" med frekvensen "mindre vanliga":

### **hepatit**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet "Magtarmkanalen" med frekvensen "ingen känd frekvens":

### **pankreatit**

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemet "Blodkärl" med frekvensen "ingen känd frekvens":

### **vaskulit**

## Ändringar som ska inkluderas i relevanta avsnitt i bipacksedeln

Pankreatit, TEN, DRESS och hepatit ska belysas ovanför den vanliga biverkningslistan med en särskild rubrik, se nedan (ny text i **fet stil och understruken**).

- Avsnitt 4

[...]

**Kontakta läkare genast om du upplever något av följande symtom.**

- **Inflammation i bukspottkörteln, som orsakar svår smärta i buken och ryggen (pankreatit, har rapporterats - förekommer hos ett okänt antal användare).**
- **Allvarlig utbredd hudskada (hudavlossning av överhuden och ytliga slemhinnor) (toxisk epidermal nekrolys , TEN, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)**
- **Läkemedelsreaktion som orsakar hudutslag, feber, inflammation i inre organ, förändrad blodbild och systemisk sjukdom (DRESS syndrom, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).**
- **Gulfärgning av huden eller ögonvitorna, eller mörkare urin och blekare avföring, trötthet, svaghet, sjukdomskänsla, aptitlöshet, illamående eller kräkning som orsakas av leverproblem (hepatit, kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).**

Vaskulit ska läggas till under frekvensen "har rapporterats," i den vanliga biverkningslistan med ordalydelsen:

- **Inflammation i blodkärlen.**

[...]

### **Bilaga III**

**Tidtabell för genomförande av denna ståndpunkt**

## Tidtabell för genomförande av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	CMD(h)-mötet i juni 2015
Överföring till nationella behöriga myndigheter av översättningarna av överenskommelsens bilagor:	den 8 augusti 2015
Medlemsstaternas genomförande av överenskommelsen (ändringen lämnas in av innehavaren av godkännande för försäljning):	den 7 oktober 2015