

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'hydroxychloroquine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur le syndrome de Sweet issues de la littérature et des rapports spontanés et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre l'hydroxychloroquine et le syndrome de Sweet est au moins une possibilité raisonnable. De plus, étant donné que plusieurs effets indésirables cutanés graves (EICG) sont mentionnés dans la rubrique 4.8 du RCP, une mise en garde correspondante doit également être ajoutée. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'hydroxychloroquine devaient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'hydroxychloroquine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'hydroxychloroquine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées dans l'information produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de l'évaluation unique de ce PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'hydroxychloroquine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Effets indésirables cutanés graves (EICG)

Des cas d'effets indésirables cutanés graves (EICG), notamment réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés pendant le traitement par l'hydroxychloroquine. Les patients présentant des réactions dermatologiques graves peuvent nécessiter une hospitalisation, car ces affections peuvent engager le pronostic vital et être mortelles. Si des signes et des symptômes évocateurs de réactions cutanées graves apparaissent, l'hydroxychloroquine doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

- Rubrique 4.8

La ou les réactions indésirables suivantes doivent être ajoutées sous la *classe de système d'organes (System organ class, SOC) Affections de la peau et du tissu sous-cutané* avec une fréquence indéterminée :

Érythème polymorphe, photosensibilité, dermite exfoliative, **syndrome de Sweet et effets indésirables cutanés graves (EICG)** notamment syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET), rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), voir rubrique 4.4. La PEAG doit être différenciée du psoriasis, bien que l'hydroxychloroquine puisse également déclencher des crises de psoriasis. Elle peut être associée à de la fièvre et une hyperleucocytose. L'issue est généralement favorable après l'arrêt de l'hydroxychloroquine.

Notice

- Rubrique 2

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Des éruptions cutanées graves ont été signalées avec l'utilisation de d'hydroxychloroquine (voir rubrique 4 éventuels effets secondaires). En général, les éruptions cutanées peuvent impliquer la présence d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez et des organes génitaux, ainsi que la présence d'une conjonctivite (yeux rouges et gonflés). Ces éruptions cutanées sévères sont souvent précédées de symptômes ressemblant à la grippe comme de la fièvre, des céphalées et des courbatures. L'éruption cutanée peut évoluer vers la formation étendue de cloques et une desquamation de la peau. Si vous développez ces symptômes cutanés, arrêtez de prendre de l'hydroxychloroquine et consultez immédiatement votre médecin.

- Rubrique 4

Arrêtez de prendre [nom du produit] et consultez immédiatement un médecin si vous observez les effets secondaires graves suivants - vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

[...]

- **Réactions cutanées sévères (voir rubrique 2 sur les mises en garde et les précautions), comme :**
 - **une éruption cutanée s'accompagnant de fièvre et de symptômes grippaux et une hypertrophie des ganglions lymphatiques. Il peut s'agir d'une affection appelée « Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques » (DRESS).**
 - **des cloques, une peau squameuse étendue, des boutons remplis de pus s'accompagnant de fièvre. Il peut s'agir d'une affection appelée « pustulose exanthématique aiguë généralisée » (PEAG).**
 - **des cloques ou une exfoliation de la peau autour des lèvres, des yeux, de la bouche, du nez et des organes génitaux, des symptômes grippaux et de la fièvre. Il peut s'agir d'une affection appelée « Syndrome de Stevens-Johnson » (SSJ).**
 - **des lésions cutanées multiples, des démangeaisons cutanées, des articulations douloureuses, de la fièvre et une sensation de malaise général. Il peut s'agir d'une affection appelée « nécrolyse épidermique toxique » (NET).**
 - **des réactions cutanées, y compris des plaies douloureuses, en relief ou de couleur prune, notamment sur les bras, les mains, les doigts, le visage et le cou, qui peuvent également s'accompagner de fièvre. Il peut s'agir d'une affection appelée « syndrome de Sweet ».**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de décembre 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	31 janvier 2022
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	30 mars 2022

APPENDICE I

Rapport d'évaluation du PSUR par le PRAC