

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor hydroxychloroquine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over het Sweet-syndroom uit de literatuur en spontane meldingen en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen hydroxychloroquine en het Sweet-syndroom als ten minste een redelijke mogelijkheid. Bovendien, aangezien verschillende ernstige ongewenste bijwerkingen (SCAR's) worden vermeld in rubriek 4.8 van de SPC, moet ook een overeenkomstige waarschuwing worden toegevoegd. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die hydroxychloroquine bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor hydroxychloroquine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) hydroxychloroquine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die hydroxychloroquine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

### **Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

#### **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.4

Er dient als volgt een waarschuwing te worden toegevoegd.

#### **Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)**

**Gevallen van ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR), waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn gemeld tijdens behandeling met hydroxychloroquine. Voor patiënten met ernstige dermatologische reacties kan ziekenhuisopname noodzakelijk zijn, omdat deze aandoeningen levensbedreigend en mogelijk fataal kunnen zijn. Als er tekenen en symptomen optreden die wijzen op ernstige huidreacties, moet hydroxychloroquine onmiddellijk worden gestaakt en moet alternatieve behandeling worden overwogen.**

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dien(t)(en) toegevoegd te worden onder de *Systeem-Orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen* met een frequentie *Niet bekend*:

Erythema multiforme, fotosensitiviteit, exfoliatieve dermatitis, **Sweet-syndroom en ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)**, waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelen huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), zie rubriek 4.4. AGEP moet duidelijk onderscheiden worden van psoriasis, hoewel hydroxychloroquine een aanval van psoriasis kan uitlokken. Deze gevallen kunnen gepaard gaan met koorts en hyperleukocytose. De evolutie is meestal gunstig na stopzetting van de behandeling met hydroxychloroquine.

#### **Bijsluiters**

- Rubriek 2

Er dient als volgt een waarschuwing te worden toegevoegd:

**Ernstige huiduitslag is gemeld bij gebruik van hydroxychloroquine (zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen"). Vaak kan het bij zulke uitslag gaan om zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en conjunctivitis (rode en gezwollen ogen). Deze ernstige huiduitslag wordt vaak voorafgegaan door griepachtige klachten zoals koorts, hoofdpijn en pijn in het lichaam. De uitslag kan zich ontwikkelen tot wijdverspreide blaarvorming en vervelling van de huid. Als u deze huidklachten ontwikkelt, stop dan met het innemen van hydroxychloroquine en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

- Rubriek 4

Stop met het innemen van [productnaam] en raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – u hebt mogelijk dringende medische behandeling nodig:

[...]

- **Ernstige huidreacties (zie rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?") zoals:**

- **uitslag met koorts en griepachtige klachten en vergrote lymfeklieren. Dit kan een aandoening zijn die geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) wordt genoemd.**
- **blaarvorming, wijdverspreide afschilfering van de huid, met pus gevulde bultjes samen met koorts. Dit kan een aandoening zijn die acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) wordt genoemd.**
- **blaarvorming of vervelling van de huid rond de lippen, ogen, mond, neus en geslachtsdelen, griepachtige klachten en koorts. Dit kan een aandoening zijn die Stevens-Johnson-syndroom (SJS) wordt genoemd**
- **meerdere huidbeschadigingen, jeuken van de huid, gewrichtspijn, koorts en een algemeen gevoel van ziek zijn. Dit kan een aandoening zijn die toxische epidermale necrolyse (TEN) wordt genoemd.**
- **huidreactie, waaronder pruimkleurige, verhoogde, pijnlijke zweren, vooral op uw armen, handen, vingers, gezicht en nek, die ook gepaard kunnen gaan met koorts. Dit kan een aandoening zijn die het Sweet-syndroom wordt genoemd.**

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	december 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	31 januari 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 maart 2022