

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 isoniazide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), waarbij sprake is van een nauw temporeel verband, positieve deprovocatie en herprovocatie en een positieve plakproef, en gezien de gegevens over geneesmiddelgeïnduceerde lupus, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen het gebruik van isoniazide en AGEP, evenals tussen isoniazide en lupusachtig syndroom, ten minste een redelijke mogelijkheid vormt. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van middelen die isoniazide bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

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 isoniazide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) isoniazide bevat(ten) ongewijzigd blijft, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

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

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd (aan te passen op nationaal niveau):

Er is melding gemaakt van ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions* [SCAR's]), zoals <voeg alle SCAR's in die reeds in rubriek 4.8 van de samenvatting van de productkenmerken worden vermeld: Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)> en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn, in samenhang met de behandeling met dit middel.

Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van die aandoeningen, en zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties.

Als er zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze aandoeningen, moet het gebruik van dit middel onmiddellijk worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling te worden overwogen.

Als de patiënt bij gebruik van dit middel een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals SJS, TEN, DRESS of AGEP, mag de behandeling met dit middel bij deze patiënt in geen geval worden hervat.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC 'Huid- en onderhuidaandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Skelet-spierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen' met de frequentie 'niet bekend':

Lupusachtig syndroom

Bijsluiter

- Rubriek 2

In rubriek 2 van de bijsluiter moet een contra-indicatie en waarschuwing met betrekking tot SCAR's worden toegevoegd:

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U heeft na het gebruik van dit middel ooit last gehad van ernstige huiduitslag of huidschilderfing, blaarvorming en/of zweren in de mond.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er is melding gemaakt van ernstige bijwerkingen van de huid, zoals <voeg alle SCAR's in die reeds in rubriek 4 van de bijsluiters worden vermeld: Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)> <en> acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) tijdens de behandeling met dit middel. Stop met het gebruik van dit middel en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de klachten krijgt die in rubriek 4 staan.

- Rubriek 4

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd als ernstige bijwerking met de frequentie 'niet bekend':

Rode, schilferige, wijdverspreide huiduitslag met bultjes onder de huid en blaren in combinatie met koorts. De klachten treden meestal op aan het begin van de behandeling (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose).

[...]

Lupusachtig syndroom, met klachten zoals gezwollen gewrichten, vermoeidheid en huiduitslag.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juni 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 augustus 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 oktober 2025