

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för hydroxiklorokin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med hänsyn till tillgängliga data från litteraturfall och spontana rapporter gällande Sweets syndrom, samt med hänsyn till en möjlig verkningsmekanism, anser PRAC att ett kausalsamband mellan hydroxiklorokin och Sweets syndrom åtminstone är en rimlig möjlighet. Dessutom, eftersom flera allvarliga hudbiverkningar (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) är listade i avsnitt 4.8 i produktresumén, bör även en motsvarande varning läggas till. PRAC har kommit fram till att produktinformationen för produkter innehållande hydroxiklorokin bör ändras i enlighet med detta.

CMDh instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för hydroxiklorokin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller hydroxiklorokin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller hydroxiklorokin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Följande varning bör läggas till:

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, Severe Cutaneous Adverse Reactions)

Fall med allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats vid behandling med hydroxiklorokin. Patienter med svåra hudreaktioner kan kräva sjukhusvård eftersom dessa tillstånd kan vara livshotande och kan leda till död. Om tecken eller symtom som tyder på sådana reaktioner uppträder ska hydroxiklorokin sättas ut omedelbart och alternativ behandling övervägas.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar bör läggas till under systemorganklass (SOC) *Hud och subkutan vävnad* med frekvens *Ingen känd frekvens*:

Erythema multiforme, fotosensibilitet, exfoliativ dermatit, **Sweets syndrom och allvarliga hudbiverkningar (SCAR)** inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), se avsnitt 4.4. AGEP måste särskiljas från psoriasis, dock kan hydroxiklorokin utlösa anfall av psoriasis. Det kan vara associerat med feber och hyperleukocytos. Utgången är oftast gynnsam efter utsättande av hydroxiklorokin.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Följande varning bör läggas till:

Allvarliga hudutslag har rapporterats i samband med användning av hydroxiklorokin (se avsnitt 4 Eventuella biverkningar). Hudutslagen innefattar ofta sår i mun, hals, näsa, könsorgan och röda och svullna ögon (konjunktivit). Dessa allvarliga hudutslag föregås ofta av influensaliknande symtom som feber, huvudvärk och ont i kroppen. Utslagen kan utvecklas till utbredda blåsor och flagnande hud. Sluta ta hydroxiklorokin och kontakta omedelbart läkare om du får dessa hudsymtom.

- Avsnitt 4

Sluta ta [produktnamn] och kontakta omedelbart läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk behandling:

[...]

- **Allvarliga hudbiverkningar (se avsnitt 2 Varningar och försiktighet) så som:**
 - o **utslag med feber och influensaliknande symtom och förstörade lymfkörtlar. Detta kan vara ett tillstånd som kallas läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).**

- blåsbildning, utbredd fjällande hud, varfyllda prickar tillsammans med feber. Detta kan vara ett tillstånd som kallas akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).
- blåsbildning eller flagnande hud runt läppar, ögon, mun, näsa och könsorgan, influensaliknande symtom och feber. Detta kan vara ett tillstånd som kallas Steven-Johnsons syndrom (SJS)
- utbredd hudskada, klåda, ledvärk, feber och en allmän sjukdomskänsla. Detta kan vara ett tillstånd som kallas toxisk epidermal nekrolys (TEN)
- hudreaktion med lilafärgade, upphöjda, smärtsamma sår, särskilt på dina armar, händer, fingrar, ansikte och nacke som också kan åtföljas av feber. Detta kan vara ett tillstånd som kallas Sweets syndrom

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	December 2021 CMD(h) möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter	31 januari 2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	30 mars 2022

APPENDIX I
PRAC PSUR Utredningsrapport