

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for artemether/lumefantrin (med undtagelse af den dispergible tablet) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Tre litteraturartikler (Kurth *et al.* 2016, Nakajima-Ushijama *et al.* 2018, Merat *et al.* 2003) omfatter 6 forsøgspersoner, der udviklede hæmolytisk anæmi efter behandling med artemether/lumefantrin.

Den svenske lægemiddelstyrelse har gennemført en søgning i EudraVigilance-databasen og opdaget 15 tilfælde af hæmolytisk anæmi, herunder forsinket hæmolytisk anæmi, der i det mindste muligvis kan være relateret til malariabehandling med artemether/lumefantrin alene, heraf 7 tilfælde med ikke-alvorlig malaria. I fem af disse tilfælde er der tilstrækkelig information til at konkludere, at artemether/lumefantrin ikke kan ignoreres som mulig forklaring. De 15 tilfælde, der er identificeret i Eudravigilance-databasen, omfatter blandt andet tilfælde, som er beskrevet af Nakajima-Ushijama *et al.* 2018.

I lyset af de foreliggende data om forsinket hæmolytisk anæmi i forbindelse med behandling med artemether/lumefantrin fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder 5 tilfælde af ikke-alvorlig malaria, og i lyset af en mulig virkningsmekanisme finder PRAC-rapportøren, at en årsagssammenhæng mellem artemether/lumefantrin og forsinket hæmolytisk anæmi i det mindste er en rimelig mulighed. Da asymptomatisk anæmi ikke vil blive behandlet, og da europæiske patienter, der behandles for malaria, vil blive fulgt efter behandlingen, herunder gennem blodprøver, vurderes det ikke at være nødvendigt med en advarsel. PRAC konkluderer derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder artemether/lumefantrin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Opdatering af pkt. 4.8 i produktresuméet med tilføjelse af bivirkningen forsinket hæmolytisk anæmi med hyppigheden ikke kendt. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for artemether/lumefantrin (med undtagelse af den dispergible tablet) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder artemether/lumefantrin (med undtagelse af den dispergible tablet), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende artemether/lumefantrin (med undtagelse af den dispergible tablet) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen "blod og lymfesystem" med hyppigheden "ikke kendt":

Forsinket hæmolytisk anæmi*

Fodnote

*** Er rapporteret op til få uger efter behandlingsophør**

Indlægsseddel

- Bivirkninger

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data)

Blodmangel (anæmi), der skyldes nedbrydningen af røde blodlegemer, er rapporteret op til få uger efter behandlingsophør (forsinket hæmolytisk anæmi).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde maj 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	13. juli 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. september 2020