

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 ethanolekstrakter fra: *Iberis amara* L., *planta tota recens* / *Angelica archangelica* L., *radix* / *Matricaria recutita* L., *flos* / *Carum carvi* L., *fructus* / *Silybum marianum* (L.) Gaertn., *fructus* / *Melissa officinalis* L., *folium* / *Mentha piperita* L., *folium* / *Chelidonium majus* L., *herba* / *Glycyrrhiza glabra* L., *radix*, er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Set i lyset af tilgængelige data om lægemiddelinduceret leverskade fra litteraturen og spontane rapporter, herunder nogle tilfælde med et tæt tidsmæssigt forhold, en positiv de-challenge og/eller rechallenge, anser PRAC det for at være i det mindste rimeligt sandsynligt, at der er et kausalt forhold mellem Iberogast og lægemiddelinduceret leverskade (drug induced liver injury, DILI). PRAC konkluderede, at produktinformationerne for præparater, der indeholder ethanolekstrakter fra: *Iberis amara* L., *planta tota recens* / *Angelica archangelica* L., *radix* / *Matricaria recutita* L., *flos* / *Carum carvi* L., *fructus* / *Silybum marianum* (L.) Gaertn., *fructus* / *Melissa officinalis* L., *folium* / *Mentha piperita* L., *folium* / *Chelidonium majus* L., *herba* / *Glycyrrhiza glabra* L., *radix*, skal ændres i henhold hertil.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ethanolekstrakter fra: *Iberis amara* L., *planta tota recens* / *Angelica archangelica* L., *radix* / *Matricaria recutita* L., *flos* / *Carum carvi* L., *fructus* / *Silybum marianum* (L.) Gaertn., *fructus* / *Melissa officinalis* L., *folium* / *Mentha piperita* L., *folium* / *Chelidonium majus* L., *herba* / *Glycyrrhiza glabra* L., *radix* er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ethanolekstrakter fra: *Iberis amara* L., *planta tota recens* / *Angelica archangelica* L., *radix* / *Matricaria recutita* L., *flos* / *Carum carvi* L., *fructus* / *Silybum marianum* (L.) Gaertn., *fructus* / *Melissa officinalis* L., *folium* / *Mentha piperita* L., *folium* / *Chelidonium majus* L., *herba* / *Glycyrrhiza glabra* L., *radix*, 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 ethanolekstrakter fra: *Iberis amara* L., *planta tota recens* / *Angelica archangelica* L., *radix* / *Matricaria recutita* L., *flos* / *Carum carvi* L., *fructus* / *Silybum marianum* (L.) Gaertn., *fructus* / *Melissa officinalis* L., *folium* / *Mentha piperita* L., *folium* / *Chelidonium majus* L., *herba* / *Glycyrrhiza glabra* L., *radix* 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. 4.3

Kontraindikationen skal tilføjes på følgende måde:

Ved eksisterende eller tidligere leversygdom eller samtidig brug af lægemidler, der har leverbeskadigende egenskaber, må dette lægemiddel ikke tages.

- Pkt. 4.4

En advarsel skal ændres/tilføjes på følgende måde:

Tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade, herunder leversvigt, er blevet indberettet ved anvendelse af [lægemidlet] (se også pkt. 4.8).

Hvis der opstår tegn på leverskade (gulfarvning af hud eller øjne, mørk urin, misfarvet afføring, smerter i den øvre del af maven), skal behandlingen straks seponeres og lægen skal konsulteres.

Skal tilføjes efter paragraffen omhandlende børn:

Patienterne skal også opfordres til at konsultere lægen, hvis deres symptomer varer ved, eller hvis den forventede virkning af administrationen ikke opnås i løbet af 7 dage.

- Pkt. 4.8

Den/de følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Lever og galdeveje med en hyppighed på ikke kendt: **Lægemiddelinduceret leverskade***

***Ved anvendelse af [lægemiddel] er der indberettet tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade (fra forhøjede leverenzymen og bilirubin til lægemiddelrelateret gulsot og tilfælde af leverskade).**

Indlægsseddel

- Punkt 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge [lægemiddel]

Brug ikke [lægemiddel]

- hvis du har eller har haft en leversygdom, eller hvis du tager lægemidler, hvor leverskade er anført som en bivirkning i indlægssedlen. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Hvis du bemærker gulfarvning af hud eller øjne, mørk urin, misfarvet afføring, smerter i den øvre del af maven, skal du straks holde op med at tage [lægemiddel], og rådføre dig med lægen. Det kan være symptomer på leverskade.

Skal tilføjes efter paragraffen omhandlende børn:

- Hvis dine symptomer ikke bliver bedre i løbet af 7 dage, eller hvis de bliver værre, skal du tage til lægen, så andre alvorlige sygdomme kan udelukkes.

- Punkt 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

- Hyppighed ikke kendt: Lverskade (forhøjede levertal, lægemiddelrelateret gulsot, hepatitis og leversvigt). Hvis du bemærker symptomer som gulfarvning af hud eller øjne, mørk urin, misfarvet afføring, skal du straks holde op med at tage [lægemiddel], og rådføre dig med lægen.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	<i>05. september 2021</i>
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	<i>04. november 2021</i>