

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Artemether/Lumefantrin (außer der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Drei Artikel aus der Literatur (Kurth et al. 2016, Nakajima-Ushijama et al. 2018, Merat et al. 2003) handeln von insgesamt 6 Patienten, die nach der Behandlung mit Artemether/Lumefantrin eine hämolytische Anämie entwickelten.

Die MPA führte eine Suche in der EudraVigilance-Datenbank durch und fand 15 Fälle von hämolytischer Anämie, einschließlich verzögerter hämolytischer Anämie, die zumindest möglicherweise mit der Malaria-Behandlung mit Artemether/Lumefantrin alleine in Zusammenhang stehen, davon 7 Fälle nicht-schwerer Malaria. In fünf dieser Fälle liegen ausreichend Informationen vor, um den Schluss zu ziehen, dass A/L als mögliche Erklärung nicht ignoriert werden kann. Die 15 in der EudraVigilance-Datenbank gefundenen Fälle umfassen unter anderem die von Nakajima-Ushijama et al. 2018 beschriebenen Fälle.

Angesichts der verfügbaren Daten zu verzögerter hämolytischer Anämie im Zusammenhang mit der Behandlung mit Artemether/Lumefantrin aus der Literatur, Spontanberichten von 5 Fällen unter nicht-schwerer Malaria und eines plausiblen Wirkmechanismus, ist der Berichtersteller des PRAC der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Artemether/Lumefantrin und verzögerter hämolytischer Anämie zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Angesichts der Tatsache, dass eine asymptomatische Anämie nicht behandelt wird und ein in Europa gegen Malaria behandelter Patient nach der Behandlung nachbeobachtet wird (einschließlich mit Blutentnahmen), werden Warnhinweise als nicht erforderlich erachtet. Daher gelangt der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen Artemether/Lumefantrin-haltiger Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollte dahingehend aktualisiert werden, dass die Nebenwirkung „verzögerte hämolytische Anämie“ mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ aufgenommen wird. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu ändern.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Artemether/Lumefantrin (außer der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Artemether/Lumefantrin (außer der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Artemether/Lumefantrin (außer der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten und Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die CMDh-Stellungnahme berücksichtigen.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Verzögerte hämolytische Anämie*

Fußnote

* **Wurde bis zu wenige Wochen nach Beenden der Behandlung berichtet**

Packungsbeilage

- Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Anämie aufgrund eines Abbaus roter Blutkörperchen, die bis zu wenige Wochen nach Beenden der Behandlung berichtet wurde (verzögerte hämolytische Anämie).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	13. Juli 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. September 2020