

## **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 die Kombination ethanolischer Auszüge von: *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*, wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zu arzneimittelinduzierten Leberschädigungen (drug induced liver injury, DILI) aus der Literatur sowie aus Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, eine positive De-Challenge (Abklingen der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels) und/oder Re-Challenge (Wiederauftreten der Symptome nach erneuter Einnahme des Arzneimittels) haben, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Iberogast und arzneimittelinduzierter Leberschädigung zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC schlussfolgerte, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die eine Kombination ethanolischer Auszüge von: *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* enthalten, entsprechend angepasst werden sollten.

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 die Kombination ethanolischer Auszüge von: *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*, der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die die Kombination ethanolischer Auszüge von: *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*, enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die die Kombination ethanolischer Auszüge von: *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*, enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **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 4.3

Die Kontraindikation sollte wie folgt hinzugefügt werden:

**Bei bestehenden Lebererkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte oder gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit leberschädigenden Eigenschaften darf das Arzneimittel nicht eingenommen werden.**

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert/hinzugefügt werden:

**Es wurden Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung einschließlich Lebersversagen bei der Anwendung von [Arzneimittel] berichtet (siehe auch Abschnitt 4.8).**

**Wenn Zeichen einer Leberschädigung auftreten (Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunkler Urin, entfärbter Stuhl, Schmerzen im Oberbauch), sollten Patienten die Einnahme sofort beenden und einen Arzt konsultieren.**

Nach Absatz über Kinder hinzufügen:

**Patienten sollten darauf hingewiesen werden einen Arzt zu konsultieren, wenn die Symptome weiter bestehen oder der mit der Einnahme erwartete Erfolg nicht innerhalb von 7 Tagen erreicht wird.**

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollte(n) in die SOC Leber- und Gallenerkrankungen aufgenommen werden mit einer nicht bekannten Häufigkeit: **arzneimittelinduzierte Leberschädigung\***

**\* Bei der Anwendung von [Arzneimittel] wurden Fälle von arzneimittelinduzierter Leberschädigung (Anstieg der Leberenzymwerte und des Bilirubins bis hin zu arzneimittelbedingter Gelbsucht und Fälle von Lebersversagen) berichtet.**

### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2. Was müssen Sie vor der Einnahme von [Arzneimittel] beachten?

[Arzneimittel] darf nicht eingenommen werden,

**- wenn Sie an Lebererkrankungen leiden oder in der Vorgeschichte litten oder wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die in der Gebrauchsinformation als Nebenwirkung eine Leberschädigung angeben. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**- Wenn Sie Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunklen Urin, entfärbten Stuhl oder Schmerzen im Oberbauch bemerken, sollten Sie sofort die Einnahme von [Arzneimittel] beenden und einen Arzt um Rat fragen. Dies können Anzeichen einer Leberschädigung sein.**

Nach Absatz über Kinder hinzufügen:

**- wenn sich Ihre Beschwerden innerhalb von 7 Tagen nicht bessern oder sogar verschlechtern, suchen Sie Ihren Arzt auf, so dass schwerwiegendere Erkrankungen ausgeschlossen werden können.**

- Abschnitt 4. Nebenwirkungen

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**- Häufigkeit nicht bekannt: Leberschädigung (Anstieg der Leberenzymwerte, arzneimittelbedingte Gelbsucht, Hepatitis und Fälle von Leberversagen); wenn Sie Beschwerden wie Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunklen Urin oder entfärbten Stuhl bemerken, sollten Sie sofort die Einnahme von [Arzneimittel] beenden und einen Arzt um Rat fragen.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

|                                                                                                                                              |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh:                                                                                                          | Sitzung der CMDh im Juli 2021 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:                                         | 05. 09. 2021                  |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 04. 11. 2021                  |