

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 Metamizol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Angesichts der verfügbaren Daten zur Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) aus Spontanmeldungen und der Literatur, einschließlich Fällen mit einem kompatiblen zeitlichen Zusammenhang, einer positiven Dechallenge und/oder Rechallenge, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Metamizol und DRESS zumindest eine plausible Möglichkeit ist. Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen metamizolhaltiger Arzneimittel entsprechend geändert 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 Metamizol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Metamizol enthält/enhalten, 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(n). Sofern weitere Arzneimittel, die Metamizol 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 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Schwere Hautreaktionen

~~Schwere~~ lebensbedrohliche kutane Nebenwirkungen (**SCARs**), **einschließlich** Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und **Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können**, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung der Metamizol**behandlung** berichtet.

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und engmaschig auf Hautreaktionen zu überwachen.

Wenn **Anzeichen und** Symptome auftreten, **die auf diese Reaktionen hinweisen**, ~~oder Anzeichen von SJS, TEN (wie z. B. progredienter Hautausschlag, häufig mit Blasen oder Schleimhautläsionen) auftreten,~~ **sollte Metamizol sofort abgesetzt werden** abgebrochen werden, und die Behandlung mit Metamizol darf zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden (**siehe Abschnitt 4.3**).

- Abschnitt 4.8

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Metamizol wurde über schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) **und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)**, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* mit der Häufigkeit *nicht bekannt* hinzuzufügen:

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Schwere Hautreaktionen

~~Schwere~~ lebensbedrohliche Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse, **Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden im Zusammenhang** mit der Anwendung einer Metamizolbehandlung berichtet. **Brechen Sie die Anwendung von Metamizol ab und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines oder mehrere der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome dieser schweren Hautreaktionen bei sich bemerken.**

Wenn bei Ihnen jemals schwere Hautreaktionen aufgetreten sind, dürfen Sie die Behandlung mit [Arzneimittelname] zu keinem Zeitpunkt wieder aufnehmen (siehe Abschnitt 4).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt

Schwere Hautreaktionen

Brechen Sie die Anwendung von Metamizol ab und begeben Sie sich sofort in ärztliche Behandlung, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich bemerken:

- **rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, häufig mit Blasenbildung in der Mitte, Abschälen der Haut, Geschwüre in Mund, Rachen und Nase sowie an den Genitalien und Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorangehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse).**
- **Großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittel-Überempfindlichkeitssyndrom).**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	26. Dezember 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	24. Februar 2022