

Anhang III

Änderungen zu relevanten Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen

Hinweis:

Die vorliegende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie die Packungsbeilage sind das Ergebnis des Befassungsverfahrens.

Die Produktinformation kann anschließend gegebenenfalls durch die zuständigen Behörden des Mitgliedsstaates aktualisiert werden, in Zusammenarbeit mit der Verbindungsstelle des Referenzmitgliedsstaates, gemäß der in Kapitel 4 des Titels III der Richtlinie 2004/39/EG festgelegten Verfahren.

Die bestehende Produktinformation muss dergestalt (durch Einfügen, Ersetzen oder Löschen der betreffenden Textstellen) aktualisiert werden, dass sie die nachstehend aufgeführten, neu vereinbarten Formulierungen wiedergibt.

I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

[...]

Abschnitt 4.1 Therapeutische Indikation

[Die Formulierungen dieses Abschnitts sollten wie nachstehend lauten]

- Die prophylaktische Behandlung schwerer, hartnäckiger Migräne (mit oder ohne Aura) mit Funktionsbeeinträchtigung bei Erwachsenen.

[Phantasiebezeichnung] darf nur nach einer erfolglosen Behandlung mit anderen gängigen Arzneimittelklassen (siehe Abschnitt 4.4) und nach einer ausreichenden Behandlungsdauer (mindestens vier Monate) mit der höchsten zulässigen Dosis angewendet werden. Als Therapieversagen wird die völlige Unverträglichkeit eines Erstlinien-Medikaments bzw. die Kontraindikation gegen ein solches verstanden.

[Phantasiebezeichnung] ist nicht wirksam zur Behandlung eines bereits begonnenen Migräneanfalls .

- Prophylaktische Behandlung von episodischem und chronischem Clusterkopfschmerz bei Erwachsenen.

Vor dem Beginn einer Behandlung mit Methysergide sollte bei Patienten mindestens bei 2 Arzneimittelklassen ein Therapieversagen festgestellt worden sein (siehe Abschnitt 4.4). Die Mindestbehandlungsdauer vor dem Feststellen eines Therapieversagens beträgt 2 Monate.

Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte geändert werden, um Folgendes zu berücksichtigen]

Eine Behandlung mit Methysergide sollte nur auf Empfehlung und unter Aufsicht eines erfahrenen Facharztes für Migräne und Clusterkopfschmerz begonnen werden. (siehe Abschnitt 4.4 hinsichtlich der Notwendigkeit fachärztlicher Betreuung und deren Anforderungen)

Der Behandlung muss eine gründliche Untersuchung auf bereits bestehende fibrotische Erkrankungen vorausgehen. Nach Beginn der Behandlung muss der Patient alle sechs Monate auf eventuelle Fibrosen untersucht werden, wobei die Untersuchung eine Nutzen-Risiko-Abwägung für den jeweiligen Patienten beinhalten sollte.

Dosierung

Erwachsene

Migräne-Prophylaxe

Die Anfangsdosis ist täglich eine Tablette (1-1,65 mg) zu den Mahlzeiten. Die Dosierung kann schrittweise durch Aufteilung der täglichen Dosis erhöht werden. Die Höchstdosis sollte 6 mg pro Tag nicht überschreiten. Die Dauer der durchgehenden Verabreichung darf sechs Monate nicht überschreiten. Vor dem Beginn eines weiteren Verabreichungszeitraums muss ein behandlungsfreier Zeitraum von mindestens vier Wochen eingehalten werden.

Clusterkopfschmerz

Bei episodischem Clusterkopfschmerz sollte die Behandlungsdauer an die durchschnittliche Dauer der Episoden angepasst werden, welche in der Regel nicht länger als 2 oder 3 Monate betragen sollte. Die Höchstdosis sollte 6 mg pro Tag nicht überschreiten.

Bei chronischem Clusterkopfschmerz beträgt die therapeutische Dosis in der Regel 6 mg, gegebenenfalls kann eine höhere Dosis erforderlich sein. Die Dauer der durchgehenden Verabreichung sollte sechs Monate nicht überschreiten. Vor dem Beginn eines weiteren Verabreichungszeitraums muss ein behandlungsfreier Zeitraum von mindestens vier Wochen eingehalten werden.

Pädiatrische Bevölkerungsgruppe

[*Phantasiebezeichnung*] sollte nicht zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe angewendet werden.

[...]

Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Dieser Abschnitt sollte geändert werden, um Folgendes zu berücksichtigen]

Wegen potenziell schwerwiegender Sicherheitsbedenken (insbesondere fibrotische Reaktionen) sollte Methysergide nur angewendet werden, wenn andere Behandlungen versagt haben.

- Zur prophylaktischen Behandlung von schwerer, hartnäckiger Migräne kommen eine Reihe anderer Arzneimittelklassen in Frage (z. B. Betablocker, Anti-Epileptika, Kalziumkanalblocker oder trizyklische Antidepressiva).
- Zur prophylaktischen Behandlung von episodischem und chronischem Clusterkopfschmerz sollten mindestens zwei Arzneimittelklassen vorrangig in Erwägung gezogen werden (z. B. Verapamil, Topiramamat oder Lithium).

Die Patienten sollten im Rahmen einer Behandlung mit Methysergide über das Risiko von Fibrosen aufgeklärt werden und sollten den erforderlichen regelmäßigen Untersuchungen, wie nachstehend beschrieben, zustimmen.

Bei Patienten, die innerhalb der ersten 2-3 Monate nicht auf das Medikament ansprechen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei der obligatorischen Erstuntersuchung vor dem Beginn der Behandlung mit Methysergide muss ausgeschlossen werden, dass bei den Patienten keine bereits bestehenden Fibrosen bzw. andere Pathologien vorliegen, die das Risiko der Ausbildung neuer Fibrosen erhöhen.

Die nachstehenden Untersuchungen sollten vor dem Beginn einer Behandlung mit Methysergide und nach Behandlungsbeginn alle sechs Monate durchgeführt werden: Echokardiographie, Lungenfunktionstest, MRT des Bauchraums.

In regelmäßigen Abständen sollten die Patienten auf die folgenden Symptome hin untersucht werden: peripheres Ödem, Verfärbung der Beine, Trommelschlägelfinger, schwacher/unregelmäßiger Puls, Tachykardie, Herzgeräusche, vaskuläre Geräusche, erhöhter Blutdruck in der Halsvene, Rasselgeräusche in den Basallappen der Lunge, pleurale und perikardiale Reibungsgeräusche, Massen oder Empfindlichkeiten im Bauchraum oder an den Flanken.

Während der klinischen Beurteilung des Patienten sollte besonders auf folgenden Beschwerden geachtet werden: Schmerzen in Bauchraum, Lende oder Brustraum, Herzrasen, Atemnot, trockener Husten, Übelkeit, Unwohlsein, Ermüdung, Anorexie/Gewichtsverlust, Symptome des Harntraktes sowie Schmerzen, Kältegefühl oder Taubheit in den Gliedmaßen.

Sollten Symptome auftreten, die eine Fibrose vermuten lassen, sollte die Behandlung mit Methysergide abgesetzt werden, es sei denn, es kann eine alternative Ätiologie nachgewiesen werden.

Wegen des Fibrosisrisikos sollte die durchgehende Behandlungsdauer sechs Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.8). Vor dem Beginn eines weiteren Verabreichungszeitraums muss ein behandlungsfreier Zeitraum von mindestens vier Wochen eingehalten werden. Es sollte gemeinsam mit dem Patienten beurteilt werden, ob die Fortsetzung der Behandlung weiterhin erforderlich und empfehlenswert ist und zu welchem Zeitpunkt die Wiederaufnahme günstig wäre.

Gegen Ende der Behandlung empfiehlt es sich, die Dosis über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen schrittweise herunter zu setzen, damit es hinsichtlich der Kopfschmerzen nicht zu einem Rebound-Effekt kommt.

<[*Phantasiebezeichnung*] enthält Laktose. Patienten mit einer seltenen, erblich bedingten Galaktose-Intoleranz, Lapp Laktasemangel oder Glukosegalaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.>

<Oder>

<[*Phantasiebezeichnung*] enthält Laktose und Saccharose. Patienten mit einer seltenen, erblich bedingten Galaktose- oder Fruktose-Intoleranz, Lapp Laktasemangel oder Glukosegalaktose-Malabsorption bzw. Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.>

[...]

Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

[Dieser Abschnitt sollte geändert werden, um Folgendes zu berücksichtigen]

[...]

Störungen des zentralen Nervensystems

Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, geringfügige und vorübergehende Veränderungen der seelischen Verfassung (Nervosität, Ruhelosigkeit, depressive und verwirrte Zustände in seltenen Fällen).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Es liegen Einzelberichte von Herzinfarkten vor, insbesondere bei Patienten, die Kontraindikationen aufgrund von Koronarerkrankungen oder wegen der Anwendung blutgefäßverengender Medikamente nicht beachtet haben.

Fibrotische Herzklappenveränderungen (siehe Allgemeine Erkrankungen).

Es können Ödeme und Gefäßverengungen der kleineren und größeren Arterien auftreten. Abhängig von der Lage des betroffenen Gefäßes kann sich diese Komplikation auch in Form von Brustschmerzen (Angina) oder Bauchschmerzen äußern, wahrgenommen u. a. als kalte, dumpfe und schmerzhaft empfundene Empfindung in den Extremitäten (mit oder ohne Parästhesien) oder als verlangsamter bzw. fehlender Puls und theoretisch auch als arterielle Hypertonie.

Erkrankungen der Atmung, des Thorax und des Mittelfellraums

Pleuropulmonare Fibrose (siehe Allgemeine Erkrankungen), Atemnot, Pleuritis, Pleuraerguss.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Es können Übelkeit und Erbrechen auftreten, allerdings sind diese unerwünschten Wirkungen häufig weniger ausgeprägt, wenn [*Phantasiebezeichnung*] zu den Mahlzeiten eingenommen wird.

Retroperitoneale Fibrose (siehe Allgemeine Erkrankungen).

Hauterkrankungen

Hautreaktionen (z. B. Ausschlag, Nesselfieber)

Allgemeine Erkrankungen

Es liegen Berichte über fibrotische Reaktionen insbesondere des Brustfells und des hinteren Bauchfells (Retroperitoneum), aber auch der Herzklappen und des Herzbeutels vor. Diese Reaktionen sind

potenziell schwerwiegend und in manchen Fällen lebensbedrohlich. Es kann eine retroperitoneale Fibrose auftreten. Obwohl derartige Symptome nach Absetzen des Medikaments in manchen Fällen zurückgehen, können fibrotische Veränderungen auch dauerhaft sein.

Pleuropulmonare Fibrose äußert sich in Form von Schmerzen im Brustraum (Angina), Atemnot, pleuralen Reibungsgeräuschen, Rasselgeräuschen in den Basallappen der Lunge oder Pleuralerguss, Trommelschlägelfingern, trockenem Husten, Anorexie und Gewichtsverlust.

Retroperitoneale Fibrose kann Obstruktionen des Harntraktes verursachen, wie z. B. Symptom wie allgemeine Asthenie, Rückenschmerzen, lumbale Schmerzen, Dysurie, Oligurie, erhöhter Stickstoffwert im Blut, Übelkeit, Anorexie und vaskuläre Insuffizienz, schwacher Puls und Verfärbungen der Haut in den unteren Extremitäten.

Eine Fibrose der Herzklappen kann die Herzfunktion beeinträchtigen. Dies kann sich in Herz- oder Gefäßgeräuschen, Tachykardie, peripheren Ödemen, erhöhtem Blutdruck in der Halsvene oder Herzrasen äußern.

Wird eines dieser Symptome oder Anzeichen festgestellt, muss das Medikament sofort abgesetzt werden.

[...]

Meldung möglicher Nebenwirkungen

Es ist wichtig, auch nach der Zulassung eines medizinischen Produktes mögliche Nebenwirkungen zu melden. So ist es möglich, eine fortlaufende Überwachung der Vorteile und Risiken eines medizinischen Produkts zu gewährleisten. Gesundheitsdienstleister sind aufgefordert, sämtliche möglichen Nebenwirkungen über das nationale Meldesystem in Anhang V zu melden.

II. Packungsbeilage

[...]

1. Was [*Phantasiebezeichnung*] ist und wofür es angewendet wird

[Die Formulierungen dieses Abschnitts sollten wie nachstehend lauten]

[*Phantasiebezeichnung*] gehört in die Gruppe der Arzneimittel zur Migränebehandlung.

[*Phantasiebezeichnung*] ist ein Medikament für Patienten, die unter schweren Migräneanfällen (mit oder ohne Aura) leiden und die dadurch nicht in der Lage sind, normal am Leben teilzunehmen. Es wird regelmäßig als vorbeugendes Medikament eingenommen, um die Häufigkeit der Migräneanfälle zu reduzieren. Die Behandlung mit [*Phantasiebezeichnung*] sollte jedoch erst begonnen werden, wenn andere Standardbehandlungen, die über einen Zeitraum von mindestens vier Monaten bei Höchstdosis durchgeführt wurden, erfolglos geblieben sind.

[*Phantasiebezeichnung*] sollte nicht zur Bekämpfung von bereits manifestierten Kopfschmerzen eingenommen werden.

[*Phantasiebezeichnung*] wird auch Patienten verschrieben, die unter episodischem oder regelmäßigem Clusterkopfschmerz leiden. Die regelmäßige, vorbeugende Einnahme zielt darauf, die Häufigkeit von solchen Kopfschmerzattacken zu verringern. Allerdings sollte das Medikament erst verschrieben werden, wenn mindestens zwei andere Medikamente zur Behandlung dieser Art von Kopfschmerzen über einen Zeitraum von mindestens zwei Monaten eingenommen wurden, wonach jedoch keine Besserung hinsichtlich der Clusterkopfschmerzen zu verzeichnen war.

2. Was Sie vor der Einnahme von [*Phantasiebezeichnung*] wissen müssen

[...]

Bei der Einnahme von [*Phantasiebezeichnung*] ist Folgendes besonders zu berücksichtigen

[Dieser Abschnitt sollte geändert werden, um Folgendes zu berücksichtigen]

Vor der Einnahme von [*Phantasiebezeichnung*] informieren Sie bitte Ihren behandelnden Arzt gegebenenfalls über Folgendes:

Sie verspüren ein Taubheitsgefühl oder Kribbeln in Fingern und Zehen.

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, wird Ihr Arzt einige Untersuchungen durchführen, die im Behandlungsverlauf alle sechs Monate wiederholt werden, um sicherzustellen, dass Sie keine Fibrosen (krankhafte Gewebsveränderungen in den Organen) aufweisen oder entwickelt haben. Zu diesen Untersuchungen zählen u. a. eine Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie), ein Lungenfunktionstest und Untersuchungen des Bauchraums, beispielsweise mittels einer Magnetresonanztomographie (MRT).

Falls Sie eines der folgenden Symptome bei sich feststellen, müssen Sie umgehend Ihren Arzt informieren: Schmerzen im Brustraum oder Bauchraum, auffälliger Herzschlag, Schwierigkeiten beim Atmen, trockener Husten, Übelkeit, allgemeines Schwächegefühl, Ermüdung, Appetitlosigkeit oder Gewichtsverlust, Auffälligkeiten beim Harnlassen, Schmerzen, Kältegefühl oder Taubheit in den Extremitäten. Ihr Arzt wird Sie untersuchen und entscheiden, ob ein Absetzen des Medikaments erforderlich ist.

Bei Patienten, die innerhalb der ersten 2-3 Monate nicht auf das Medikament ansprechen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Methysergide darf nicht länger als sechs Monate kontinuierlich (ohne Pause) eingenommen werden. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, informieren sie bitte Ihren Arzt. Es muss ein behandlungsfreier Zeitraum von mindestens vier Wochen zwischen zwei Behandlungszyklen liegen. Gegen Ende der Behandlung empfiehlt es sich, die Dosis über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen schrittweise herunter zu setzen, damit es hinsichtlich der Kopfschmerzen nicht zu einem Rebound-Effekt kommt.

<Patienten mit einer seltenen, erblich bedingten Galaktose-Intoleranz, Lapp Laktasemangel oder Glukosegalaktose-Malabsorption sollten [*Phantasiebezeichnung*] nicht einnehmen.>

<Oder>

<Patienten mit einer seltenen, erblich bedingten Galaktose- oder Fruktose-Intoleranz, Lapp Laktasemangel oder Glukosegalaktose-Malabsorption bzw. Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten [*Phantasiebezeichnung*] nicht einnehmen.>

[...]

3. Wie [*Phantasiebezeichnung*] einzunehmen ist

[Dieser Abschnitt sollte geändert werden, um Folgendes zu berücksichtigen]

Sie sollten Methysergide nur auf Empfehlung und unter Aufsicht eines erfahrenen Facharztes für Migräne und Clusterkopfschmerz (Neurologe) einnehmen.

Nehmen Sie [*Phantasiebezeichnung*] immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Zu Behandlungsbeginn nehmen Sie täglich eine Tablette ein.

Erhöhen Sie anschließend die Dosis schrittweise laut Anweisung Ihres Arztes.

Migräne

Die Behandlungsdauer sollte sechs Monate nicht überschreiten.

Clusterkopfschmerz

Bei episodischem Clusterkopfschmerz wird die Behandlungsdauer an die durchschnittliche Dauer der Episoden angepasst werden, beträgt allerdings in der Regel allerdings nicht mehr als 2 oder 3 Monate.

Bei chronischen Clusterkopfschmerzen sollte die Behandlungsdauer sechs Monate nicht überschreiten.

Zwischen zwei Behandlungszyklen sollte eine Pause von 3-4 Wochen liegen, um zu überprüfen, ob Sie [*Phantasiebezeichnung*] weiterhin einnehmen müssen. Die Absetzung des Medikaments sollte schrittweise erfolgen (über einen Zeitraum von 2 oder 3 Wochen).

Sollte eine fibrotische Reaktion festgestellt werden, kann allerdings ein sofortiger Abbruch der Behandlung erforderlich sein.

[*Phantasiebezeichnung*] sollte nicht von Kindern eingenommen werden.

Art und Weise der Verabreichung

Die Tablette zu einer Mahlzeit mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

[...]

4. Mögliche Nebenwirkungen

[Dieser Abschnitt sollte geändert werden, um Folgendes zu berücksichtigen]

Wie alle Arzneimittel, kann [*Phantasiebezeichnung*] Nebenwirkungen auslösen, von denen aber nicht jeder Patient betroffen ist.

Störungen des zentralen Nervensystems

Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, geringfügige Veränderungen der seelischen Verfassung (Nervosität, Ruhelosigkeit, depressive und verwirrte Zustände in seltenen Fällen).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Es liegen Einzelberichte von Herzinfarkten vor, insbesondere bei Patienten, die Kontraindikationen aufgrund von Koronarerkrankungen oder wegen der Anwendung blutgefäßverengender Medikamente nicht beachtet haben.

Fibrotische Herzklappenveränderungen (siehe Allgemeine Erkrankungen).

Es können Ödeme und Gefäßverengungen der kleineren und größeren Arterien auftreten. Abhängig von der Lage des betroffenen Gefäßes kann sich diese Komplikation auch als Brustschmerzen oder Bauchschmerzen äußern, als kalte, dumpfe und schmerzhaft empfundene Empfindung in den Extremitäten (mit oder ohne Taubheitsgefühl) oder als verlangsamter bzw. fehlender Puls und theoretisch auch als arterieller Bluthochdruck.

Erkrankungen der Atmung, des Thorax und des Mittelfellraums

Pleuropulmonare Fibrose (siehe Allgemeine Erkrankungen), Atemnot, Brustfellentzündung, angesammelte Flüssigkeit im Bereich des Brustfells.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Übelkeit und Erbrechen, insbesondere dann, wenn [*Phantasiebezeichnung*] nicht zu den Mahlzeiten eingenommen wird.

Retroperitoneale Fibrose (siehe Allgemeine Erkrankungen).

Hauterkrankungen

Hautreaktionen (z. B. Ausschlag, Nesselfieber).

Allgemeine Erkrankungen

Bei ununterbrochener Einnahme von [*Phantasiebezeichnung*] über einen längeren Zeitraum hinweg kam es zu Fibrosen (zunehmenden krankhaften Gewebsveränderungen in den Organen) im Bereich des Bauchfells (Hautsack, der die Lunge umschließt), des Peritoneums (Hautsack, der den Bauchraum und die Verdauungsorgane umschließt) und der Herzklappen.

Fibrotische Veränderungen des Brustfells äußern sich in den folgenden Symptomen: Schmerzen im Brustbereich, Kurzatmigkeit, trockenem Husten und Gewichtsverlust.

Fibrosen im hinteren Bauchfell können sich in den folgenden Symptomen äußern: allgemeines Unwohlsein, Rückenschmerzen, Schmerzen in Taille oder Rippen, Schmerzen beim Harnlassen, verringerte Harnproduktion, Appetitlosigkeit und Hautverfärbungen der Beine.

Fibrotische Veränderungen der Herzklappen können Herzrasen sowie geschwollene Hände und Füße verursachen und lassen sich durch eine klinische Untersuchung diagnostizieren.

Wird eines dieser Symptome oder Anzeichen festgestellt, muss das Medikament sofort abgesetzt werden.

[...]

Meldung von Nebenwirkungen

Sollten Sie bei sich mögliche Nebenwirkungen feststellen, sprechen Sie mit Ihrem <Arzt> <oder> <,> <Apotheker> <oder Ihrer Pflegeperson>. Dies schließt auch mögliche Nebenwirkungen ein, die in der Packungsbeilage nicht auftauchen. Sie können Nebenwirkungen auch direkt melden über das nationale

Meldesystem in [Anhang V](#)*. Indem Sie Nebenwirkungen melden, helfen Sie mit, mehr Informationen zur Sicherheit dieses Medikaments zusammen zu tragen.