

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 Lanthan wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Lanthanablagerungen

Nach einer Literaturrecherche des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden in mehreren Publikationen Fälle von Lanthanablagerungen im Magen-Darm-Trakt beschrieben, darunter auch Fälle, in denen die Ablagerungen in elektronenmikroskopisch untersuchten Biopsaten bestätigt wurden. Außerdem gingen während des Berichtszeitraums Spontanmeldungen über Lanthanablagerungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Lanthan ein. Die klinische Signifikanz dieser Feststellung ist zwar noch nicht bekannt, doch kann ein Kausalzusammenhang nicht ausgeschlossen werden. In Anbetracht der im vorliegenden PSUR dargelegten Daten gelangte der PRAC daher zu der Auffassung, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Lanthan enthalten, dahingehend geändert werden soll, dass der aktuelle Wissensstand zur Ablagerung von Lanthan in menschlichen Geweben berücksichtigt wird.

Gastrointestinale Komplikationen

Während des Berichtszeitraums wurden weitere Fälle von gastrointestinaler Obstruktion und gastrointestinaler Perforationen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Lanthan beobachtet, vor allem bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen Darmverschluss. Daher ist der PRAC der Auffassung, dass in die Produktinformation von Arzneimitteln, die Lanthan enthalten, ein Warnhinweis aufgenommen werden soll, damit sowohl Ärzte als auch Patienten auf frühe Anzeichen und Symptome gastrointestinaler Störungen achten, insbesondere auf Obstipation und abdominale Schmerzen/Distension, was auf einen Darmverschluss, Ileus oder Subileus hindeuten kann.

Darüber hinaus liegen im Zusammenhang mit unzerkauerten oder unvollständig zerkauerten Lanthan-Tabletten Meldungen über schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen vor. Daher empfiehlt der PRAC eine Verschärfung des Wortlauts der Produktinformation hinsichtlich des Risikos schwerwiegender gastrointestinaler Komplikationen im Zusammenhang mit unzerkauerten oder unvollständig zerkauerten Lanthan-haltigen Tabletten.

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 Lanthan der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Lanthan enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, 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 Lanthan enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedsstaaten und Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diese CMDh-Position entsprechend 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

Für Kautabletten und Pulver zum Einnehmen

- Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein Warnhinweis ist wie folgt zu überarbeiten:

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Fosrenol haben gezeigt, dass Lanthan sich im Gewebe ablagern kann. Bei 105 Knochenbiopsien von mit Fosrenol behandelten Patienten (bei Einigen betrug die Behandlungsdauer bis zu 4,5 Jahre) wurden mit der Zeit steigende Lanthanspiegel festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). ~~Über die Ablagerung von Lanthan in anderen menschlichen Geweben liegen keine klinischen Daten vor.~~ **Es wurden, zumeist nach Langzeitanwendung, Fälle von Ablagerungen von Lanthan in der gastrointestinalen Mukosa berichtet. Die klinische Signifikanz dieser Feststellung ist noch nicht bekannt.** In klinischen Studien mit einer Dauer von mehr als 2 Jahren ist Fosrenol bisher nur in begrenztem Maße angewendet worden. Bei einer bis zu 6 Jahre dauernden Behandlung mit Fosrenol zeigten sich bei den Patienten jedoch keine Veränderungen des Risiko-Nutzen-Profiles.

Ein Warnhinweis ist wie folgt aufzunehmen:

[...]

Es liegen Fallberichte über gastrointestinale Obstruktion, Ileus, Subileus und gastrointestinale Perforation im Zusammenhang mit Lanthan vor; in einigen Fällen war eine chirurgische oder stationäre Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8)

[...]

Bei allen Patienten mit einer Prädisposition zu gastrointestinaler Obstruktion, Ileus, Subileus und gastrointestinaler Perforation ist Vorsicht geboten, so zum Beispiel bei Patienten mit veränderten anatomischen Verhältnissen im Gastrointestinaltrakt (z. B. Divertikulose, Peritonitis, anamnestisch bekannte gastrointestinale Operation, gastrointestinale Krebserkrankung und gastrointestinale Ulzeration), Hypomotilitätsstörungen (z. B. Obstipation, diabetische Gastroparese) **sowie bei Anwendung in Kombination mit Medikamenten, die diese Auswirkungen bekanntermaßen verstärken.**

Während der Behandlung mit Lanthancarbonat sollten sowohl Ärzte als auch Patienten fortlaufend auf frühe Anzeichen und Symptome gastrointestinaler Störungen achten, insbesondere auf Obstipation und abdominale Schmerzen/Distension, was auf einen Darmverschluss, Ileus oder Subileus hindeuten kann.

Die Behandlung mit Lanthancarbonat sollte überdacht werden, wenn bei einem Patienten starke Obstipation oder eine andere schwere gastrointestinale Symptomatik auftritt.

Nur für Kautabletten

- Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

<Produktname> Tabletten müssen vollständig zerkaut werden und dürfen nicht als Ganzes geschluckt werden, ~~um das Risiko schwerwiegender unerwünschter gastrointestinaler Komplikationen zu vermindern (siehe Abschnitt 4.2).~~ **Im Zusammenhang mit unzerkauften oder unvollständig zerkauten**

<Produktname> Tabletten liegen Meldungen über schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen vor.

Packungsbeilage

Für Kautabletten und Pulver zum Einnehmen

- Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Bestimmte Nebenwirkungen könnten schwerwiegend sein. Wenn es bei Ihnen zu einer der folgenden Nebenwirkungen kommt, müssen Sie sich unverzüglich an einen Arzt wenden:

- Darmdurchbruch (zu den Anzeichen gehören: heftige Bauchschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Erbrechen oder eine Druckempfindlichkeit des Bauches). Diese Nebenwirkung tritt selten auf (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen).
- Darmverschluss (zu den Anzeichen gehören: heftige Blähungen; Bauchschmerzen, aufgetriebener Leib, Bauchkrämpfe; starke Verstopfung). Diese Nebenwirkung tritt gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- **Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen erstmalige oder schwere Verstopfung auftritt. Es könnte sich dabei um ein erstes Anzeichen eines Darmverschlusses handeln. Verstopfung ist eine häufig auftretende Nebenwirkung (kann 1 von 10 Behandelten betreffen).**

Weitere, weniger schwerwiegende Nebenwirkungen umfassen die folgenden:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Juckreiz, Ausschlag.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- ~~Obstipation (Verstopfung), S~~Sodbrennen, Flatulenz (Blähungen).
- Hypokalziämie (zu wenig Kalzium im Blut) ist ebenfalls eine häufige Nebenwirkung, zu deren Symptomen Kribbeln in Händen und Füßen, Muskel- und Bauchkrämpfe oder Spasmen der Gesichts- und Fußmuskulatur gehören.

~~Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Obstipation auftritt. Dies kann ein frühes Symptom eines Darmverschlusses sein.~~

Nur für Kautabletten

- Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lanthanarbonat beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

[...]

Es ist sehr wichtig, dass <Produktname> Tabletten vollständig zerkaut und auf keinen Fall als Ganzes geschluckt oder unvollständig zerkaut werden. Dies vermindert das Risiko für Komplikationen im Magen-Darm-Trakt wie Darmdurchbruch, Darmverschluss oder Verstopfung (siehe Abschnitt 4).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. Januar 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	28. März 2018