

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 Rabeprazol wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Der PRAC führte zwanzig vom Zulassungsinhaber bereitgestellte Berichte an, die Ereignisse mit mikroskopischer Kolitis in Verbindung mit der Anwendung von Arzneimitteln derselben therapeutischen Klasse enthielten. Darunter waren acht Fälle mit positiver Dechallenge (Abklingen der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels) in Zusammenhang mit der Anwendung von Rabeprazol allein, welche eindeutig für einen Zusammenhang zwischen der Rabeprazol-Behandlung und dem Auftreten von mikroskopischer Kolitis sprechen. Obwohl nach den Daten eines außerhalb der EU eingesetzten Meldesystems für unerwünschte Ereignisse die Zahl der Berichte über mikroskopische Kolitis bei Protonenpumpenhemmern relativ gering ist und die Zahl der Berichte über mikroskopische Kolitis in Verbindung mit Rabeprazol niedriger ist als bei Lansoprazol, muss bei der Betrachtung dieser Daten die Tatsache berücksichtigt werden, dass die Patientenexposition bei Lansoprazol wesentlich höher ist und die Seltenheit der schwierig zu diagnostizierenden Erkrankung (nur anhand einer Biopsie) wahrscheinlich dazu führt, dass viele Fälle nicht erfasst werden.

Der PRAC führte auch eine Fallkontrollstudie an, die unter Verwendung der UK Clinical Practice Research Datalink mit 1.211 Fällen durchgeführt wurde und die für einen Zusammenhang zwischen der derzeitigen Anwendung von Protonenpumpenhemmern und einem erhöhten Risiko für mikroskopische Kolitis im Vergleich zur Nichtanwendung und zur früheren Anwendung sprach.

Der PRAC berücksichtigte auch den Zusammenhang zwischen mikroskopischer Kolitis und schwerer Diarrhoe. Da Diarrhoe eine häufige Nebenwirkung vieler Medikamente ist und ältere Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit mehr Medikamente einnehmen, geht man davon aus, dass die Einnahme von Arzneimitteln generell zur Entwicklung von mikroskopischer Kolitis beiträgt, insbesondere bei älteren Patienten.

Angesichts der Fälle mit positiver Dechallenge (Abklingen der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels), die eindeutig für einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Rabeprazol und dem Auftreten von mikroskopischer Kolitis sprechen, und der Relevanz von schwerer Diarrhoe insbesondere bei älteren Personen mit einem erhöhten Dehydratationsrisiko sowie der Tatsache, dass mikroskopische Kolitis in der Arzneimittelklasse als Nebenwirkung aufgeführt ist und schließlich des in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Wirkmechanismus, sah der PRAC den ursächlichen Zusammenhang als erwiesen an und empfahl eine Aktualisierung der Produktinformation zur Aufnahme von mikroskopischer Kolitis als Nebenwirkung.

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 Rabeprazol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Rabeprazol enthält/enhalten, 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 Rabeprazol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten und der Antragsteller/die Zulassungsinhaber diese Stellungnahme der CMDh gebührend 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(n) Nebenwirkung(en) sollen unter der Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit der Häufigkeit unbekannt hinzugefügt werden:

Mikroskopische Kolitis

Packungsbeilage

Abschnitt 4 “Welche Nebenwirkungen sind möglich?”

Darmentzündung (mit daraus resultierendem Durchfall)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	5. August 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	4. Oktober 2017