

## **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 wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur sowie aus Spontanberichten über das Risiko von Lanthanablagerungen im Gastrointestinaltrakt, und angesichts eines plausiblen Wirkungsmechanismus, ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Lanthan und Lanthanablagerungen in der gastrointestinalen Mukosa nachgewiesen ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Lanthan enthalten, 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 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 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

### 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 Lanthan haben gezeigt, dass sich Lanthan im Gewebe ablagern kann. Bei 105 Knochenbiopsien von mit Lanthancarbonat behandelten Patienten (bei einigen betrug die Behandlungsdauer bis zu 4,5 Jahre) wurden mit der Zeit steigende Lanthanspiegel festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Es wurden, zumeist nach Langzeitanwendung, Fälle von Ablagerungen von Lanthan in der gastrointestinalen Mukosa berichtet. **Ablagerungen von Lanthan in der gastroduodenalen Mukosa wurden in endoskopischen Untersuchungen als weißliche Läsionen unterschiedlicher Form und Größe nachgewiesen. Darüber hinaus wurden im Zusammenhang mit Lanthanablagerungen verschiedene pathologische Veränderungen der Magen- und Duodenalschleimhaut beobachtet, z. B. chronische oder aktive Entzündung, Atrophie der Magendrüsen, regenerative Veränderungen, foveoläre Hyperplasie, intestinale Metaplasie und Neoplasie.** ~~Die klinische Signifikanz dieser Feststellung ist noch nicht bekannt.~~ In klinischen Studien mit einer Dauer von mehr als 2 Jahren ist Lanthancarbonat bisher nur in begrenztem Maße angewendet worden. Bei einer bis zu 6 Jahre dauernden Behandlung mit Lanthancarbonat zeigten sich bei den Patienten jedoch keine Veränderungen des Risiko-Nutzen-Profiles.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse (SOC) Untersuchungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

SOC Untersuchungen

### **Arzneimittelrückstände<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Siehe Warnhinweis zu Lanthanablagerungen in der gastrointestinalen Mukosa in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

## Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Bezeichnung des Arzneimittels] (Lanthan) beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

.....

Wenn Sie sich einer Röntgenuntersuchung unterziehen müssen, teilen Sie Ihrem Arzt bitte mit, dass Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] (Lanthan) einnehmen, da dies den Befund beeinflussen kann.

**Wenn Sie sich einer Magen-Darm-Spiegelung unterziehen müssen, teilen Sie Ihrem Arzt bitte mit, dass Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] (Lanthan) einnehmen, weil bei der Untersuchung Lanthanablagerungen im Verdauungstrakt entdeckt werden könnten.**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

**Arzneimittelrückstände im Verdauungstrakt**

### **Anhang III**

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

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	26. November 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27. Januar 2022