Einstimmiger Beschluss der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/395062/2024 vom 19.09.2024 mit den Anhängen I bis III (in deutscher Übersetzung)

Amsterdam, 19 September 2024
EMA/CMDh/395062/2024
Co-ordination group for Human Use (CMDh)
PSUSA/00010705/202401

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): macrogol 3350 combinations (oral use)

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR Assessment Report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 09 May 2024.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 05 September 2024.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

   SEIZURE

   Update of sections 4.4 and 4.8 of the SmPC of products containing macrogol 3350 combination (oral use) for bowel preparation to add the adverse reaction **seizure** with a frequency not known and a warning/precaution regarding the management of seizure. The Package leaflet is updated accordingly.

   If a similar wording is not already in place, it should be entirely implemented. In case the product information already includes a similar or stricter advice seizure, the similar or stricter advice remains valid and should remain.

OESOPHAGEAL RUPTURE

Update of sections 4.4 and 4.8 of the SmPC of products containing macrogol 3350 combination (oral use) for bowel preparation to add the adverse reaction **oesophageal rupture** with a frequency not known and a warning/precaution regarding the identification and management of events of oesophageal rupture. The Package leaflet is updated accordingly.

The Icelandic, of Liechtenstein and Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing macrogol 3350 combinations (oral use) not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Macrogol 3350-Kombinationen (zum Einnehmen) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus schwerwiegenden Spontanberichten zu Krampfanfällen, die in einigen Fällen in einem engen zeitlichen Zusammenhang auftraten und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Macrogol 3350-Kombinationen und Anfällen besteht.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Macrogol 3350-Kombinationen enthalten und in der Darmvorbereitung angewendet werden, entsprechend geändert werden sollten, auch um Empfehlungen für medizinisches Fachpersonal zum Umgang mit derartigen schwerwiegenden Risiken aufzunehmen.

Darüber hinaus geht der PRAC angesichts der verfügbaren Daten zu Ösophagusperforationen aus schwerwiegenden Spontanberichten und aus der Literatur, die einen engen zeitlichen Zusammenhang darstellen und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus davon aus, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Macrogol 3350-Kombinationen und Ösophagusperforationen (Boerhaave-Syndrom) besteht.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Macrogol 3350-Kombinationen enthalten und zur Darmvorbereitung indiziert sind, entsprechend geändert werden sollten, auch um Empfehlungen für medizinisches Fachpersonal aufzunehmen, um Patienten für derartige schwerwiegende Risiken zu sensibilisieren und auf die umgehend zu ergreifenden Maßnahmen hinzuweisen.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung 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 Macrogol 3350-Kombinationen (zum Einnehmen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Macrogol 3350-Kombinationen (zum Einnehmen) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen 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

– **ANFÄLLE**

- **Abschnitt 4.4**

Der nachfolgende Warnhinweis soll hinzugefügt werden:

Fälle von Krampfanfällen im Zusammenhang mit der Anwendung von Macrogol 3350 mit Elektrolyten zur Darmvorbereitung wurden bei Patienten mit oder ohne Krampfanfällen in der medizinischen Vorgeschichte beobachtet. Diese Fälle gingen meist mit Elektrolytanomalien wie schwerer Hyponatriämie einher (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten, wenn Sie Macrogol 3350 mit Elektrolyten Patienten verschreiben, bei denen Krampfanfälle bekannt sind, bei denen ein erhöhtes Anfallsrisiko besteht oder bei denen das Risiko einer Elektrolytstörung besteht. Bei neurologischen Symptomen sollten Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen korrigiert werden.

- **Abschnitt 4.8**

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit nicht bekannt hinzugefügt werden:

Krampfanfälle

– **ÖSOPHAGUSPERFORATION**

- **Abschnitt 4.4**

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Ösophagusperforation (Boerhaave-Syndrom) in Verbindung mit übermäßigem Erbrechen nach Einnahme von Macrogol 3350 mit Elektrolyten zur Darmvorbereitung berichtet, meist bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.8). Weisen Sie diePatienten an, die Anwendung abzubrechen und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie unter unstillbarem Erbrechen und anschließenden Brust-, Nacken- und Bauchschmerzen, Dysphagie, Hämatemesis oder Atemnot leiden.

- **Abschnitt 4.8**

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ hinzugefügt werden:

Ösophagusperforation (Boerhaave-Syndrom), mit der Häufigkeit nicht bekannt

Packungsbeilage

- **KRAMPFANFÄLLE**

- **Abschnitt 2**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker bevor Sie [Arzneimittelname] einnehmen, falls Sie:

- **an Epilepsie leiden oder Krampfanfälle bei Ihnen bekannt sind**
- **an Herzversagen oder schweren Nierenproblemen leiden oder Blutdruckmedikamente einnehmen**

- **Abschnitt 4**

Beenden Sie die Einnahme von [Arzneimittelname] und wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Krampfanfall

- **RISS DER SPEISERÖHRE (ÖSOPHAGUSPERFORATION)**

- **Abschnitt 2**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[…]

Wenn Sie während der Einnahme von [Arzneimittelname] unter (blutigem) Erbrechen leiden, gefolgt von plötzlichen Brust-, Nacken- oder Bauchschmerzen, Schluck- oder Atembeschwerden, brechen Sie die Einnahme des Arzneimittels ab und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

- **Abschnitt 4**

[…]

Riss der Speiseröhre infolge Erbrechens mit der Häufigkeit „nicht bekannt“

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	4. November 2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. Januar 2025