

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor lanthaan, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Ophoping van lanthaan

In een controle van de literatuur die door de registratiehouder werd uitgevoerd, hebben diverse publicaties gevallen beschreven van ophoping van lanthaan in het maagdarmsstelsel, waaronder gevallen van een biopsie bevestigd met elektronenmicroscopie. Bovendien zijn in verband met het gebruik van lanthaan tijdens de meldingsperiode spontane gevallen van ophoping van lanthaan ontvangen. Hoewel de klinische significantie van deze bevinding nog niet bekend is, kan een oorzakelijk verband niet worden uitgesloten. Rekening houdend met de gegevens die tijdens deze PSUR worden gegeven, acht het PRAC bijgevolg dat de productinformatie van geneesmiddelen die lanthaan bevatten, moet worden aangepast zodat de huidige kennis over ophoping van lanthaan in menselijke weefsels wordt weergegeven.

Gastro-intestinale complicaties

Gevallen van gastro-intestinale obstructie en gastro-intestinale perforaties als gevolg van de behandeling met lanthaan werden verder geobserveerd tijdens de meldingsperiode, waarbij deze hoofdzakelijk voorkwamen bij patiënten met een groot risico op darmobstructie. Daarom is het PRAC van mening dat een waarschuwing moet worden opgenomen in de productinformatie van geneesmiddelen die lanthaan bevatten om artsen en patiënten waakzaam te maken voor vroege tekenen en symptomen van maagdarmsstelselaandoeningen, met name constipatie en abdominale pijn/distensie, wat op een darmobstructie, ileus of subileus kan wijzen.

Bovendien zijn ernstige gastro-intestinale complicaties gemeld in verband met lanthaantabletten die niet of onvolledig werden gekauwd. Daarom adviseert het PRAC om de woorden van de productinformatie te benadrukken betreffende het risico van ernstige gastro-intestinale complicaties in verband met tabletten die lanthaan bevatten en die niet of onvolledig werden gekauwd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor lanthaan is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) lanthaan bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die lanthaan bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Voor kauwtabletten en poeder voor oraal gebruik

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een waarschuwing dient als volgt te worden gereviseerd:

Bij dierproeven met Fosrenol is ophoping van lanthaan in weefsels aangetoond. In 105 botbiopten van patiënten die met Fosrenol werden behandeld, waarvan sommige gedurende maximaal 4,5 jaar, werd er na verloop van tijd een verhoogde lanthaanspiegel waargenomen (zie rubriek 5.1). ~~f-**Er zijn gevallen van ophoping van lanthaan in het darmslijmvlies gemeld, vooral na langdurig gebruik. De klinische significantie van deze bevinding is nog niet bekend.**~~ De toepassing van Fosrenol in klinisch onderzoek dat langer dan 2 jaar duurde is tot op heden beperkt. Behandeling van proefpersonen met Fosrenol gedurende tot aan maximaal 6 jaar heeft geen verandering in de baten/risicoverhouding aangetoond.

Een waarschuwing dient als volgt te worden toegevoegd:

[...]

Er zijn gevallen geweest van gastro-intestinale obstructie, ileus, subileus en gastro-intestinale perforatie, die werden gemeld in verband met lanthaan. In sommige van deze gevallen was een operatie of ziekenhuisopname noodzakelijk (zie rubriek 4.8).

[...]

Voorzichtigheid is geboden bij alle patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor gastro-intestinale obstructie, ileus, subileus en perforatie, bijvoorbeeld bij patiënten met een afwijkende gastro-intestinale anatomie (bijv. divertikelaandoening, peritonitis, voorgeschiedenis van gastro-intestinale operatie, gastro-intestinale kanker en gastro-intestinale ulcera), hypomotiliteitsstoornissen (bijv. constipatie, diabetische gastroparese) **en bij gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze deze effecten versterken.**

Tijdens de behandeling met lanthaancarbonaat dienen artsen en patiënten alert te zijn voor symptomen van maagdarmsstelselaandoeningen, met name constipatie en abdominale pijn/distensie, wat op een darmobstructie, ileus of subileus kan wijzen.

De behandeling met lanthaancarbonaat moet opnieuw worden beoordeeld bij patiënten bij wie ernstige constipatie of andere ernstige gastro-intestinale tekenen en symptomen ontstaan.

Uitsluitend voor kauwtabletten

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

<Productnaam> tabletten moeten volledig gekauwd worden en mogen niet in hun geheel worden ingeslikt, ~~om het risico van ernstige gastro-intestinale complicaties te verkleinen~~ (zie rubriek 4.2).

Ernstige gastro-intestinale complicaties zijn gemeld in verband met <Productnaam> tabletten die niet of onvolledig werden gekauwd.

Bijsluiter

Voor kauwtabletten en poeder voor oraal gebruik

- Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen:

Bepaalde bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, roep dan onmiddellijk medische hulp in:

- Scheur in de darmwand (de tekenen zijn: hevige maagpijn, koude rillingen, koorts, misselijkheid, braken of een gevoelige buik). Deze bijwerking komt zelden voor (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers).
- Darmblokkade (de tekenen zijn: sterk opzwellen, pijn, zwelling of krampen in de buik, ernstige darmverstopping). Deze bijwerking komt soms voor (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).
- **Neem contact op met uw arts als u last krijgt van een verstopping of als een verstopping ernstig wordt, dit kan een vroeg teken van een blokkade in uw darm zijn. Verstopping is een bijwerking die vaak voorkomt (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).**

Andere, minder ernstige bijwerkingen worden hieronder weergegeven:

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Misselijkheid, braken, diarree, maagpijn, hoofdpijn, jeuk, huiduitslag.

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- ~~Verstopping, z~~Zuurbranden; winderigheid.
- Hypocalciëmie (te weinig calcium in uw bloed) is ook een vaak voorkomende bijwerking; de ervaren tekenen daarvan kunnen onder meer een tintelend gevoel in handen en voeten zijn, spier- en buikkrampen of spasmen (contracties) van gezichts- en voetspieren.

~~Vertel uw arts als u last heeft van een verstopping. Dit kan een vroegtijdig symptoom zijn van een blokkade in uw darm.~~

Uitsluitend voor kauwtabletten

- Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[...]

Het is erg belangrijk dat u de <Productnaam> tabletten volledig kauwt en dat u ze niet in hun geheel doorslikt of ze onvolledig kauwt. Hierdoor zal het risico kleiner zijn op nadelige complicaties van het spijsverteringskanaal, zoals een scheur in de darmwand, blokkade in de darm of verstopping (zie rubriek 4).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	27 januari 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	28 maart 2018