

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for lanthanum er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Deponering af lanthanum

Ved en litteraturgennemgang udført af indehaveren af markedsføringstilladelsen har adskillige publikationer beskrevet tilfælde af deponering af lanthanum i mave-tarm-kanalen, herunder tilfælde, hvor biopsier er bekræftede ved elektronmikroskopi. Endvidere er der i rapporteringsperioden modtaget rapporter om spontane tilfælde af deponering af lanthanum i forbindelse med brugen af lanthanum. Selvom den kliniske signifikans af dette fund endnu er ukendt, kan en årsagssammenhæng ikke udelukkes. PRAC vurderer derfor, under hensyntagen til dataene i denne PSUR, at produktinformationen for lægemidler indeholdende lanthanum skal ændres, så den afspejler den aktuelle viden om deponering af lanthanum i humane væv.

Gastrointestinale komplikationer

Der har i løbet af rapporteringsperioden været fortsatte observationer af tilfælde med obstruktion af mave-tarm-kanalen og perforering af mave-tarm-kanalen i forbindelse med behandlingen med lanthanum. Disse tilfælde forekom overvejende hos patienter med høj risiko for tarmobstruktion. PRAC er derfor af den mening, at der skal indføres en advarsel i produktinformationen for lægemidler indeholdende lanthanum, for at gøre læger og patienter opmærksomme på tidlige tegn og symptomer på gastrointestinale forstyrrelser, især forstoppelse og abdominalsmerter/abdominal distension, som kan være tegn på tarmobstruktion, ileus eller subileus.

Endvidere er der rapporteret alvorlige gastrointestinale komplikationer i forbindelse med utyggede eller ufuldstændigt tyggede lanthanum tabletter. PRAC anbefaler derfor at tydeliggøre formuleringen i produktinformationen vedrørende risikoen for alvorlige gastrointestinale komplikationer i forbindelse med utyggede eller ufuldstændigt tyggede tabletter, der indeholder lanthanum.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for lanthanum er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder lanthanum, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende lanthanum allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

For tyggetabletter og oralt pulver

- Punkt 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

En advarsel skal revideres som følger:

Der er påvist lanthanumaflejringer i vævet med Fosrenol i dyreforsøg. I 105 knoglebiopsier fra patienter behandlet med Fosrenol, visse i op til 4½ år, blev der med tiden bemærket stigende niveauer af lanthanum (se pkt. 5.1). ~~Der er ingen kliniske data tilgængelige om deponering af lanthanum i andre humane væv.~~ **Der er blevet rapporteret tilfælde af deponering af lanthanum i den gastrointestinale mucosa, primært efter langvarig brug. Den kliniske signifikans af dette fund er dog ukendt.** Anvendelse af Fosrenol i kliniske forsøg i mere end 2 år er aktuelt begrænset. Behandling af patienter med Fosrenol i op til 6 år har dog ikke vist nogen ændring i risiko-/fordelsprofilen.

En advarsel skal tilføjes som følger:

[...]

Der har været rapporteret om tilfælde med obstruktion af mave-tarm-kanalen, paralytisk ileus, subileus og perforering af mave-tarm-kanalen i forbindelse med lanthanum, hvoraf nogle krævede operation eller indlæggelse (se punkt 4.8).

[...]

Udvis forsigtighed hos alle patienter, der er prædisponerede for obstruktion af mave-tarm-kanalen, paralytisk ileus, subileus og perforering, for eksempel patienter med ændringer i mave-tarm-anatomien (f.eks. diverticulosis coli, peritonitis, tidligere kirurgisk indgreb i mave-tarm-kanalen, cancer i mave-tarm-kanalen og ulceration i mave-tarm-kanalen), hypomotilitet (f.eks. obstipation eller diabetisk gastroparese), **og når det anvendes med lægemidler, der vides at forstærke disse virkninger.**

Under behandlingen med lanthanumcarbonat skal læger og patienter være opmærksomme på tegn og symptomer på gastrointestinale forstyrrelser, især forstoppelse og abdominalsmerter/abdominal distension, hvilket kan indikere tarmobstruktion, ileus eller subileus.

Behandlingen med lanthanumcarbonat skal revurderes hos patienter, der udvikler svær forstoppelse eller andre svære gastrointestinale tegn og symptomer.

Kun for tyggetableters

- Punkt 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

<produktnavn>tabletter skal tygges fuldstændigt og må ikke sluges hele ~~for at nedsætte risikoen for alvorlige komplikationer i mave-tarmsystemet~~ (se punkt 4.2). **Der er rapporteret alvorlige gastrointestinale komplikationer i forbindelse med utyggede eller ufuldstændigt tyggede <produktnavn>tabletter.**

Indlægsseddel

For tyggetabletter og oralt pulver

- Punkt 4. Bivirkninger:

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Hvis De får en eller flere af bivirkningerne nedenfor, skal De straks søge læge:

- Bristning i tarmvæggen (tegnene er blandt andet stærke mavesmerter, kulderystelser, feber, kvalme, opkastning eller ømhed i bughulen). Denne bivirkning er sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- Blokering i tarmen (tegnene er blandt andet oppustethed i svær grad, smerter i bughulen, hævelse eller kramper, forstoppelse i svær grad). Denne bivirkning er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- **Kontakt lægen, hvis du får ny eller svær forstoppelse; det være et tidligt tegn på en blokering af din tarm. Forstoppelse er en almindelig bivirkning (kan forekomme hos 1 ud af 10 personer).**

Andre, mindre alvorlige bivirkninger inkluderer følgende:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Kvalme, opkastning, diarré, mavepine, hovedpine, kløe, udslæt.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Forstoppelse, halsbrand, luft i maven.
- For lidt kalk i blodet (hypocalcæmi) er ligeledes en almindelig bivirkning. Symptomerne på dette kan omfatte snurren i hænder og fødder, muskel- og mavekramper eller spasmer i ansigts- og fodmusklerne.

~~Fortæl det til Deres læge, hvis De får forstoppelse. Dette kan være et tidligt symptom på en blokering i Deres tarme.~~

Kun for tyggetabletter

- Punkt 2. Det skal De vide, før De begynder at tage lathanumcarbonat:

Advarsler og forsigtighedsregler:

[...]

Det er meget vigtigt at tygge < produktnavn >tabletter helt og ikke synke dem hele, eller hvis de ikke er helt tygget. Dette vil nedsætte risikoen for komplikationer i mave-tarm-kanalen, som bristning i tarmvæggen, blokering i tarmen, forstoppelse (se punkt 4).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde december 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	27. januar 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	28. marts 2018