

ANNEXE I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le lanthane, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Dépôt de lanthane

Dans une revue de la littérature effectuée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, plusieurs publications décrivaient des cas de dépôt de lanthane dans l'appareil gastro-intestinal, y compris des cas observés dans des échantillons de biopsie et confirmés par microscopie électronique. De plus, des notifications spontanées pour dépôt de lanthane ont été reçues pendant la période considérée en association avec l'utilisation de lanthane. Bien que la pertinence clinique de cette observation ne soit pas encore connue, une relation causale ne peut être exclue. Par conséquent, compte tenu des données présentées pendant la période couverte par ce PSUR, le PRAC considère que les informations sur le produit des médicaments contenant du lanthane doivent être modifiées pour refléter les connaissances actuelles sur le dépôt de lanthane dans les tissus humains.

Complications gastro-intestinales

Des cas d'occlusion et de perforation gastro-intestinales associés au traitement par le lanthane, survenant principalement chez des patients présentant un risque élevé d'occlusion intestinale, ont continué à être observés pendant la période considérée. Par conséquent, le PRAC est d'avis qu'une mise en garde doit être ajoutée dans les informations sur le produit des médicaments contenant du lanthane afin d'alerter les médecins et les patients sur les signes et symptômes précoces de troubles gastro-intestinaux, en particulier une constipation et des douleurs ou distension abdominales pouvant évoquer une occlusion intestinale, un iléus ou un subiléal.

De plus, des complications gastro-intestinales graves ont été rapportées en association avec l'ingestion de comprimés de lanthane avalés entiers ou partiellement croqués. Par conséquent, le PRAC recommande de renforcer le texte des informations sur le produit concernant le risque de complications gastro-intestinales graves associées à l'ingestion de comprimés de lanthane avalés entiers ou partiellement croqués.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au lanthane, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du lanthane demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du lanthane sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et les demandeurs/titulaires de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

ANNEXE II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

Pour les comprimés à croquer et la poudre orale

- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une mise en garde doit être modifiée comme suit :

Un dépôt tissulaire de lanthane a été rapporté avec Fosrenol dans les études chez l'animal. Sur 105 biopsies osseuses réalisées chez des patients traités par Fosrenol, sur une période allant jusqu'à 4 ans et demi, il a été observé une augmentation des concentrations de lanthane au cours du temps (voir rubrique 5.1). ~~On ne dispose d'aucune donnée clinique sur le dépôt de lanthane dans d'autres tissus humains.~~ **Des cas de dépôt de lanthane dans la muqueuse gastro-intestinale, principalement après une utilisation prolongée, ont été rapportés. La pertinence clinique de cette observation n'est pas encore connue.** Les données issues d'études cliniques concernant l'utilisation de Fosrenol sur plus de 2 ans restent actuellement limitées. Néanmoins, aucune modification du profil bénéfice/risque n'a été observée chez des sujets traités par Fosrenol sur une période allant jusqu'à 6 ans.

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

[...]

Des cas d'occlusion gastro-intestinale, d'iléus, de subiléus et de perforation gastro-intestinale, dont certains nécessitant une intervention chirurgicale ou une hospitalisation, ont été rapportés en association avec le lanthane (voir rubrique 4.8).

[...]

La prudence s'impose chez tous les patients prédisposés aux occlusions gastro-intestinales, iléus, subiléus et perforations, par exemple les patients présentant des altérations de l'anatomie de l'appareil digestif (par exemple diverticulose, péritonite, antécédents de chirurgie gastro-intestinale, cancer gastro-intestinal et ulcération gastro-intestinale), des troubles d'hypomotilité (par exemple constipation, gastroparésie diabétique) **et en cas d'utilisation avec des médicaments connus pour potentialiser ces effets.**

Lors d'un traitement par le carbonate de lanthane, les médecins et les patients doivent être attentifs aux signes et symptômes gastro-intestinaux, en particulier ceux qui se manifestent par une constipation et des douleurs ou une distension abdominales pouvant évoquer une occlusion intestinale, un iléus ou un subiléus.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par le carbonate de lanthane doit être réévalué chez les patients qui développent une constipation sévère ou d'autres signes et symptômes gastro-intestinaux sévères.

Uniquement pour les comprimés à croquer

- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les comprimés de Fosrenol doivent être intégralement croqués et ne doivent pas être avalés entiers ~~afin de réduire le risque de complications gastro-intestinales graves~~ (voir rubrique 4.2). **Des complications**

gastro-intestinales graves ont été rapportées en association avec l'ingestion de comprimés de Fosrenolavalés entiers ou partiellement croqués.

Notice

Pour les comprimés à croquer et la poudre orale

- Rubrique 4. Quels sont les effets indésirables éventuels :

Certains effets indésirables peuvent être graves. **Si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessous, consultez immédiatement un médecin :**

- Rupture de la paroi intestinale (les signes sont : douleurs abdominales intenses, frissons, fièvre, nausées, vomissements ou sensibilité abdominale). C'est un effet indésirable rare (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000).
- Blocage des intestins (occlusion intestinale) (les signes sont : ballonnement important, douleurs abdominales, gonflement ou crampes, constipation sévère). C'est un effet indésirable peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100).
- **En cas d'apparition d'une constipation ou de constipation sévère, contactez votre médecin ; elle pourrait être un signe précoce d'occlusion intestinale. La constipation est un effet indésirable fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10).**

Les autres effets indésirables moins graves sont notamment :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

- Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs à l'estomac, maux de tête, démangeaisons, éruption cutanée.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- ~~Constipation,~~ **Brûlures** d'estomac, flatulences (gaz).
- L'hypocalcémie (taux trop faible de calcium dans le sang) est également un effet indésirable fréquent ; les symptômes peuvent être des fourmillements dans les mains et les pieds, des crampes musculaires et abdominales ou des spasmes des muscles du visage et des pieds.

~~Veuillez informer votre médecin si vous souffrez de constipation, car celle-ci peut être un symptôme annonciateur d'une occlusion intestinale.~~

Uniquement pour les comprimés à croquer

- Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre le carbonate de lanthane :

Avertissements et précautions

[...]

Il est très important de croquer complètement les comprimés de <Fosrenol> et de ne pas les avaler entiers ou croqués en partie seulement. Cela diminuera le risque de complications gastro-intestinales telles que rupture de la paroi intestinale, blocage des intestins (occlusion intestinale), constipation (voir rubrique 4).

ANNEXE III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de décembre 2017
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	27 janvier 2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	28 mars 2018