

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per il lantanio, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Deposizione di lantanio

In una revisione della letteratura condotta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, numerose pubblicazioni hanno descritto casi di deposizione di lantanio nel tratto gastrointestinale, ivi inclusi casi di biopsie confermate da microscopia elettronica. Inoltre, sono state ricevute segnalazioni spontanee di deposizione di lantanio in associazione all'uso di lantanio durante il periodo di riferimento. Sebbene la significatività clinica di questo dato sia a oggi ancora sconosciuta, non è possibile escludere una relazione di tipo causale. Pertanto, in considerazione dei dati presentati in questo PSUR, il PRAC ritiene che le informazioni sul prodotto inerenti a medicinali contenenti lantanio debbano essere emendate onde rispecchiare le conoscenze attuali sulla deposizione di lantanio nei tessuti umani.

Complicanze gastrointestinali

Durante il periodo di riferimento, sono stati ripetutamente osservati casi di occlusione e perforazione gastrointestinali associati al trattamento con lantanio, verificatisi principalmente in pazienti con alto rischio di occlusione intestinale. Pertanto, il PRAC ritiene che nelle informazioni sul prodotto per i medicinali contenenti lantanio debba essere inserita un'avvertenza affinché medici e pazienti prestino attenzione a segni e sintomi precoci di disturbi gastrointestinali, soprattutto costipazione e dolore/distensione addominale, che possono essere indicativi di occlusione intestinale, ileo o subileo.

Oltre a ciò, sono state segnalate complicanze gastrointestinali gravi associate a compresse di lantanio non masticate o masticate in modo incompleto. Pertanto, il PRAC raccomanda di rendere più incisiva la formulazione delle informazioni sul prodotto riguardo al rischio di complicanze intestinali gravi associate a compresse contenenti lantanio non masticate o masticate in modo incompleto.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul lantanio il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente/i lantanio sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti lantanio fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Per compresse masticabili e polvere orale

- Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Una delle avvertenze deve essere modificata come indicato di seguito:

Studi sugli animali con Foznol hanno evidenziato la deposizione di lantanio nei tessuti. In 105 biopsie ossee di pazienti trattati con Foznol, alcuni dei quali fino a 4,5 anni, sono stati notati incrementi nei livelli di lantanio nel tempo (vedere paragrafo 5.1). ~~Non sono disponibili dati clinici sulla deposizione di lantanio in altri tessuti nell'uomo.~~ **Sono stati segnalati casi di deposizione di lantanio nella mucosa gastrointestinale, soprattutto dopo l'uso prolungato. Non è ancora nota la rilevanza clinica di questo dato.** L'uso di Foznol in studi clinici di durata superiore a 2 anni è attualmente limitato. Tuttavia, in soggetti trattati con Foznol fino a 6 anni non è stata osservata un'alterazione del profilo rischio/beneficio.

Deve essere aggiunta un'avvertenza come indicato di seguito:

[...]

Sono stati riferiti casi di occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione gastrointestinale in associazione a lantanio, alcuni dei quali hanno richiesto intervento chirurgico o ricovero ospedaliero (vedere paragrafo 4.8).

[...]

Usare cautela in tutti i pazienti predisposti a occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione; ad esempio quelli con alterata anatomia gastrointestinale (ad es. malattia diverticolare, peritonite, anamnesi positiva per intervento chirurgico gastrointestinale, tumore maligno del tratto gastrointestinale e ulcerazione gastrointestinale), disturbi da ipomotilità (ad es. costipazione, gastroparesi diabetica) **e in caso di utilizzo con medicinali noti per potenziare questi effetti.**

Durante il trattamento con carbonato di lantanio, medici e pazienti devono prestare attenzione ai segni e sintomi di patologie gastrointestinali, in particolare costipazione e dolore/distensione addominale, che possono indicare occlusione intestinale, ileo o subileo.

Il trattamento con carbonato di lantanio deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano costipazione severa o altri segni e sintomi gastrointestinali severi.

Solo per compresse masticabili

- • Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le compresse di <nome del prodotto> devono essere masticate completamente e non ingerite intere, ~~per ridurre il rischio di complicanze gastrointestinali gravi~~ (vedere paragrafo 4.2). **Sono state segnalate complicanze gastrointestinali gravi associate a compresse di <nome del prodotto> non masticate o non masticate completamente.**

Foglio illustrativo

Per compresse masticabili e polvere orale

- Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati:

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi. Se compare uno dei seguenti effetti indesiderati consulti immediatamente il medico:

- Rottura nella parete intestinale (i sintomi comprendono: forte dolore allo stomaco, brividi, febbre, nausea, vomito o indolenzimento dell'addome). Si tratta di un effetto indesiderato raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000).
- Blocco dell'intestino (i sintomi comprendono: marcato gonfiore allo stomaco; dolore, gonfiore o crampi addominali; stitichezza grave). Si tratta di un effetto indesiderato non comune (può interessare fino a 1 persona su 100).
- **Contatti il medico se insorge stitichezza o se ha stitichezza grave, potrebbe essere un primo segno di un blocco intestinale. La stitichezza è un effetto indesiderato comune (può interessare 1 persona su 10).**

Altri effetti indesiderati meno gravi comprendono i seguenti:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Nausea, vomito, diarrea, mal di stomaco, mal di testa, prurito, eruzioni cutanee.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10).

- ~~Stitichezza, bruciore~~ di stomaco, flatulenza.
- Anche l'ipocalcemia (livelli troppo bassi di calcio nel sangue) è un effetto indesiderato comune, i cui sintomi possono comprendere formicolio alle mani e ai piedi, crampi muscolari e addominali o spasmi dei muscoli del viso e dei piedi.

~~In caso di stitichezza informi il medico. Può trattarsi di un sintomo precoce di occlusione intestinale.~~

Solo per compresse masticabili

- Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere il carbonato di lantanio:

Avvertenze e precauzioni:

[...]

È molto importante masticare completamente le compresse di <nome del prodotto> e non ingoiarle intere o non completamente masticate. Questo ridurrà il rischio di complicanze gastrointestinali come rottura nella parete intestinale, blocco dell'intestino, stitichezza (vedere paragrafo 4).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di dicembre 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	27 gennaio 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	28 marzo 2018