

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for lantan er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Lantanansamling

I en litteraturgjennomgang gjennomført av innehaver av markedsføringstillatelsen, har flere publikasjoner beskrevet tilfeller av lantanansamling i gastrointestinaltraktus, inkludert biopsitilfeller bekreftet ved elektronmikroskopi. I tillegg er det i rapporteringsperioden mottatt spontanrapporter vedrørende lantanansamling i forbindelse med bruk av lantan. Selv om klinisk signifikans av dette funnet ennå ikke er kjent, kan en årsakssammenheng ikke utelukkes. Basert på data presentert i denne PSUR-en, anser derfor PRAC at produktinformasjonen for legemidler som inneholder lantan skal endres for å gjenspeile nåværende kunnskap om lantanansamling i humant vev.

Gastrointestinale komplikasjoner

Tilfeller av gastrointestinal obstruksjon og gastrointestinal perforasjon i forbindelse med lantanbehandling har fortsatt blitt observert i rapporteringsperioden, hovedsakelig hos pasienter med høy risiko for tarmobstruksjon. PRAC anser derfor at en advarsel bør tas inn i produktinformasjonen for legemidler som inneholder lantan for å gjøre leger og pasienter oppmerksomme på tidlige tegn og symptomer på gastrointestinale lidelser, spesielt forstoppelse og abdominal smerte/distensjon som kan indikere tarmobstruksjon, ileus eller subileus.

I tillegg er alvorlige gastrointestinale komplikasjoner rapportert i forbindelse med utyggede eller ufullstendig tyggede lantantabletter. PRAC anbefaler derfor at ordlyden forsterkes i produktinformasjonen vedrørende risiko for alvorlige gastrointestinale komplikasjoner i forbindelse med utyggede eller ufullstendig tyggede tabletter som inneholder lantan.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for lantan mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder lantan er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder lantan er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel (legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

For tyggetabletter og pulver

- Punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

En advarsel skal endres som følger:

Ansamlinger av lantan i vev har blitt påvist med Fosrenol i studier på dyr. I 105 benbiopsier fra pasienter behandlet med Fosrenol, noen i opp til 4,5 år, ble det over tid registrert forhøyede nivåer av lantan (se pkt. 5.1). ~~Ingen kliniske data er tilgjengelige vedrørende ansamling av lantan i annet humant vev.~~ **Tilfeller av lantanansamling i gastrointestinale slimhinner, hovedsakelig etter langtidsbruk, er rapportert. Klinisk signifikans av dette funnet er ennå ikke kjent.** Bruk av Fosrenol i kliniske studier utover 2 år, er for tiden begrenset. Behandling av forsøkspersoner med Fosrenol i opptil 6 år har imidlertid ikke vist noen endring i risiko/nytte-profilen.

En advarsel skal legges til som følger:

[...]

Tilfeller av gastrointestinal obstruksjon, ileus, subileus og gastrointestinal perforasjon er rapportert i forbindelse med lantan, hvorav noen krevde kirurgi eller sykehusinnleggelse (se pkt. 4.8).

[...]

Utvis forsiktighet hos alle pasienter som er disponert for gastrointestinal obstruksjon, ileus, subileus og perforasjon, for eksempel de med gastrointestinale anatomiforandringer (f.eks. divertikkelsykdom, peritonitt, anamnese med gastrointestinal kirurgi, gastrointestinal kreft og gastrointestinal ulcus), hypomotilitetsforstyrrelser (f.eks. forstoppelse, diabetisk gastroparese) **og ved samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forsterke disse effektene.**

Ved behandling med lantankarbonat bør leger og pasienter være oppmerksomme på tegn og symptomer på gastrointestinal sykdom, spesielt forstoppelse og abdominal smerte/distensjon som kan indikere tarmobstruksjon, ileus eller subileus.

Behandling med lantankarbonat bør revurderes hos pasienter som utvikler kraftig forstoppelse eller andre kraftige gastrointestinale tegn og symptomer.

Kun for tyggetabletter

- Punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

<Legemidlets navn> tabletter må tygges fullstendig og ikke svelges hele, for å redusere risikoen for alvorlige gastrointestinale bivirkningskomplikasjoner (se pkt. 4.2). **Alvorlige gastrointestinale komplikasjoner er rapportert i forbindelse med utyggede eller ufullstendig tyggede <Legemidlets navn> tabletter.**

Pakningsvedlegg

For tyggetabletter og pulver

- Avsnitt 4. Mulige bivirkninger:

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- Sprekk (ruptur) i tarmveggen (tegnene omfatter: sterke magesmerter, frysninger, feber, kvalme, oppkast eller ømhet i magen). Dette er en sjelden bivirkning (kan ramme opptil 1 av 1000 pasienter).
- Blokkering i tarmen (tegnene omfatter: mye luft i magen, smerter, hevelser eller kramper i magen, alvorlig forstoppelse). Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan ramme opptil 1 av 100 pasienter).
- **Kontakt legen dersom du opplever ny eller kraftig forstoppelse, det kan være et tidlig tegn på tarmløkkering. Forstoppelse er en vanlig bivirkning (kan ramme 1 av 10 pasienter).**

Andre mindre alvorlige bivirkninger omfatter følgende:

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 pasienter):

- Kvalme, oppkast, diaré, magesmerter, hodepine, kløe, utslett.

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 pasienter):

- ~~Forstoppelse, h~~**H**alsbrann, luft i magen.
- Hypokalsemi (for lite kalsium i blodet) er også en vanlig bivirkning. Symptomene inkluderer prikking i hender og føtter, kramper i muskler og mage, eller spasmer i musklene i ansiktet og føttene.

~~Informér legen din hvis du får forstoppelse. Dette kan være tidlige symptomer på en tarmløkkering.~~

Kun for tyggetabletter

- Avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker lantankarbonat:

Advarsler og forsiktighetsregler:

[...]

Det er svært viktig å tygge <Legemidlets navn> tabletter fullstendig og ikke svelge dem hele eller ufullstendig tygget. Dette vil redusere risikoen for bivirkningskomplikasjoner i mage/tarm, som sprekk (ruptur) i tarmveggen, tarmløkkering, forstoppelse (se avsnitt 4).

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Desember 2017 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	27. januar 2018
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	28. mars 2018