

ANEXA I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor
de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru lantan, concluziile științifice sunt următoarele:

Depunerea lantanului

În cadrul unei analize a literaturii de specialitate efectuate de către DAPP, câteva publicații au descris cazuri de depunere de lantan în tractul gastro-intestinal, inclusiv cazuri de biopsie confirmate prin microscopie electronică. În plus, au fost semnalate cazuri spontane de depunere a lantanului în cursul perioadei de raportare, în asociere cu utilizarea lantanului. Cu toate că semnificația clinică a acestei constatări nu este cunoscută încă, nu poate fi exclusă existența unei relații cauzale. Prin urmare, având în vedere datele prezentate în cadrul acestui RPAS, PRAC consideră că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin lantan trebuie amendate pentru a reflecta cunoștințele curente referitor la depunerea lantanului în țesuturile umane.

Complicații gastro-intestinale

Cazurile de obstrucție gastro-intestinală și perforații gastro-intestinale asociate tratamentului cu lantan au continuat să fie observate în cursul perioadei de raportare, acestea apărând cu precădere la pacienții cu risc înalt de obstrucție intestinală. Prin urmare, PRAC este de părere că trebuie inclusă o avertizare în informațiile referitoare la medicamentele care conțin lantan, pentru a alerta medicii și pacienții asupra semnelor și simptomelor precoce ale tulburărilor gastro-intestinale, în special constipația și durerea/distensia abdominală, care pot indica obstrucție intestinală, ileus sau subileus.

În plus, au fost raportate complicații gastro-intestinale severe în asociere cu comprimate de lantan nemestecate sau incomplet mestecate. Prin urmare, PRAC recomandă adoptarea unui ton mai imperativ, în informațiile referitoare la medicament, cu privire la riscul de complicații gastro-intestinale grave asociate cu comprimate cu conținut de lantan nemestecate sau incomplet mestecate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru lantan, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin lantan este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin lantan sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

ANEXA II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat).

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

Pentru comprimatele masticabile și pulberea orală

- Pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie revizuită o avertizare, după cum urmează:

În studiile cu Fosrenol la animale, s-a demonstrat depunerea de lantan în țesuturi. La 105 biopsii osoase recoltate de la pacienții tratați cu Fosrenol, unii până la 4,5 ani, s-a observat creșterea în timp a valorilor de lantan (vezi pct. 5.1). ~~Nu sunt disponibile date clinice despre depuneri de lantan în alte țesuturi umane.~~ **Au fost raportate cazuri de depunere a carbonatului de lantan în mucoasa gastro-intestinală, în special după utilizarea pe termen lung. Nu se cunoaște încă semnificația clinică a acestei constatări.** În prezent, folosirea Fosrenol în studii clinice cu o durată mai mare de doi ani este limitată. Totuși, nu s-a înregistrat nicio modificare a profilului beneficii/riscuri în cazul tratamentului cu Fosrenol aplicat pe o perioadă de până la 6 ani.

Trebuie adăugată o avertizare, după cum urmează:

[...]

S-au raportat cazuri de obstrucție gastro-intestinală, ileus, subileus și perforație gastro-intestinală în asociere cu lantanul, dintre care unele au necesitat intervenție chirurgicală sau spitalizare (vezi pct. 4.8).

[...]

Se recomandă prudență la toți pacienții predispuși la obstrucție gastro-intestinală, ileus, subileus și perforație gastro-intestinală, cum sunt cei cu anatomie gastro-intestinală modificată (de exemplu boală diverticulară, peritonită, intervenție chirurgicală la nivel gastro-intestinal în antecedente, cancer gastro-intestinal și ulcer gastro-intestinal), tulburări de hipomotilitate (de exemplu constipație, gastropareză diabetică), **și la utilizarea împreună cu medicamente despre care se cunoaște că potentează aceste efecte.**

În timpul tratamentului cu carbonat de lantan, medicii și pacienții trebuie să fie vigilenți pentru a depista eventualele semne și simptome de tulburări gastro-intestinale, în special constipație și durere/distensie abdominală, care pot indica obstrucție intestinală, ileus sau subileus.

Tratamentul cu carbonat de lantan trebuie reevaluat la pacienții care manifestă constipație severă sau alte semne și simptome gastro-intestinale severe.

Numai pentru comprimatele masticabile

- Pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Comprimatele de <Numele produsului> trebuie mestecate complet și nu înghițite întregi, ~~pentru a reduce riscul de complicații gastro-intestinale grave~~ (vezi pct. 4.2). **Au fost raportate complicații gastro-intestinale grave în asociere cu comprimatele de <Numele produsului> nemestecate sau incomplet mestecate.**

Prospect

Pentru comprimatele masticabile și pulberea orală

- Pct. 4. Reacții adverse posibile:

Este posibil ca unele reacții adverse să fie grave. Solicitați imediat îngrijire medicală dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

- ruptura peretelui intestinal (semnele includ: durere severă de stomac, frisoane, febră, greață, vărsături sau sensibilitate dureroasă a abdomenului). Această reacție adversă este rară (poate afecta până la 1 din 1000 de persoane).
- obstrucție intestinală (semnele includ: balonare severă, durere abdominală, umflare sau crampe, constipație severă). Această reacție adversă este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 de persoane).
- **contactați medicul dacă aveți constipație nou-apărută sau severă, aceasta putând fi un semn incipient al unui blocaj la nivelul intestinului dumneavoastră. Constipația este o reacție adversă frecventă (poate afecta 1 din 10 persoane).**

Alte reacții adverse mai puțin grave includ următoarele:

Reacții adverse foarte frecvente (care pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):

- Greață, vărsături, diaree, dureri de stomac, dureri de cap, mâncărimi, erupții trecătoare pe piele

Reacții adverse frecvente (care pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- ~~Constipație, senzație de arsură în capul pieptului, balonare.~~
- Hipocalcemia (prea puțin calciu în sânge) este, de asemenea, o reacție adversă frecventă; simptomele acesteia includ furnicături la mâini și picioare, crampe musculare și abdominale sau spasme ale mușchilor feței și picioarelor.

~~Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți de constipație. Acesta poate fi un simptom timpuriu al unui blocaj la nivelul intestinului dumneavoastră.~~

Numai pentru comprimatele masticabile

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să luați carbonat de lantan:

Atenționări și precauții:

[...]

Este foarte important să mestecați complet comprimatele de <Numele produsului> și nu să le înghițiți întregi sau incomplet mestecate. Aceasta va reduce riscul de complicații gastro-intestinale nedorite precum ruptura peretelui intestinal, blocaj la nivelul intestinului, constipație (vezi pct. 4).

ANEXA III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Decembrie 2017
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	27 ianuarie 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	28 martie 2018