

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το λανθάνιο, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Απόθεση λανθανίου

Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που πραγματοποιήθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, διάφορες δημοσιεύσεις έχουν περιγράψει περιπτώσεις απόθεσης λανθανίου στον γαστρεντερικό σωλήνα, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων βιοψίας επιβεβαιωμένων με ηλεκτρονική μικροσκοπία. Επίσης, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς έχουν ληφθεί αυθόρμητες αναφορές απόθεσης λανθανίου σχετιζόμενες με τη χρήση λανθανίου. Παρότι η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει άγνωστη, μια αιτιώδης σχέση δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια της παρούσας ΕΠΠΑ, η PRAC θεωρεί ότι οι πληροφορίες προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λανθάνιο θα πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να αντικατοπτρίζουν τα έως τώρα γνωστά στοιχεία για την απόθεση λανθανίου στους ανθρώπινους ιστούς.

Επιπλοκές του γαστρεντερικού σωλήνα

Κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, συνέχισαν να παρατηρούνται περιπτώσεις απόφραξης και διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα σχετιζόμενες με τη θεραπεία με λανθάνιο, οι οποίες προέκυψαν κυρίως σε ασθενείς που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο απόφραξης του εντέρου. Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λανθάνιο πρέπει να συμπεριληφθεί μια προειδοποίηση ώστε οι ιατροί και οι ασθενείς να επαγρυπνούν για πρώιμα σημεία και συμπτώματα διαταραχών του γαστρεντερικού, ειδικά για δυσκοιλιότητα και κοιλιακό άλγος/διάταση, που μπορεί να υποδεικνύουν απόφραξη του εντέρου, ειλεό ή ατελή ειλεό.

Επίσης, έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές του γαστρεντερικού σωλήνα σχετιζόμενες με δισκία λανθανίου που δεν είχαν μασηθεί ή δεν είχαν μασηθεί τελείως. Συνεπώς, η PRAC συνιστά να ενισχυθεί η διατύπωση των πληροφοριών του προϊόντος, όσον αφορά τον κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών του γαστρεντερικού σωλήνα που σχετίζονται με δισκία τα οποία περιέχουν λανθάνιο και δεν μασώνται ή δεν μασώνται τελείως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το λανθάνιο, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) λανθάνιο παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λανθάνιο και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στον αιτούντα/στους κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους αυτή τη γνώμη της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Για μασώμενα δισκία και πόσιμη κόνι

- Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η προειδοποίηση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:

Απόθεση λανθανίου στους ιστούς παρατηρήθηκε με το Fosrenol σε μελέτες σε ζώα. Σε 105 βιοψίες οστών από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Fosrenol, μερικοί για διάστημα έως 4,5 χρόνια, παρατηρήθηκαν αυξανόμενα επίπεδα λανθανίου με το πέρασμα του χρόνου (βλ. παράγραφο 5.1). Κλινικά δεδομένα σχετικά με την απόθεση λανθανίου σε άλλους ανθρώπινους ιστούς δεν είναι διαθέσιμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις απόθεσης λανθανίου στον γαστρεντερικό βλεννογόνο, κυρίως μετά από μακροχρόνια χρήση. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει άγνωστη. Η χρήση του Fosrenol σε κλινικές μελέτες πέραν των 2 ετών είναι επί του παρόντος περιορισμένη. Ωστόσο, η θεραπεία ατόμων με το Fosrenol για έως 6 χρόνια δεν έχει καταδείξει αλλαγή στη σχέση οφέλους/κινδύνου.

Θα πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση ως εξής:

[...]

Υπήρξαν περιπτώσεις απόφραξης του γαστρεντερικού σωλήνα, ειλεού, ατελούς ειλεού και διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα που αναφέρθηκαν σε σχέση με το λανθάνιο, ορισμένες εκ των οποίων απαιτούσαν χειρουργική επέμβαση ή εισαγωγή σε νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 4.8).

[...]

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε όλους τους ασθενείς με προδιάθεση για απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα, ειλεό, ατελή ειλεό και διάτρηση, για παράδειγμα, αυτούς με αλλοιωμένη γαστρεντερική ανατομία (π.χ. εκκολπωματίτιδα, περιτονίτιδα, ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στον γαστρεντερικό σωλήνα, καρκίνο του γαστρεντερικού και γαστρεντερικό έλκος), διαταραχές υποκινητικότητας (π.χ. δυσκοιλιότητα, διαβητική γαστροπάρεση) και όταν χρησιμοποιείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι ενισχύουν αυτές τις επιδράσεις.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανθρακικό λανθάνιο, ιατροί και ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για σημεία και συμπτώματα διαταραχών του γαστρεντερικού, ειδικά για δυσκοιλιότητα και κοιλιακό άλγος/διάταση που μπορεί να υποδεικνύουν απόφραξη του εντέρου, ειλεό ή ατελή ειλεό.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή δυσκοιλιότητα ή άλλα σοβαρά γαστρεντερικά σημεία και συμπτώματα, η θεραπεία με ανθρακικό λανθάνιο θα πρέπει να επαναξιολογείται.

Μόνο για μασώμενα δισκία

- Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τα δισκία <ονομασία προϊόντος> πρέπει να μασώνται τελείως και να μην καταπίνονται ολόκληρα ~~με~~ τη μείωση του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων επιπλοκών του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.2). Έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές του γαστρεντερικού σωλήνα σχετιζόμενες με δισκία <ονομασία προϊόντος> που δεν είχαν μασηθεί ή δεν είχαν μασηθεί τελείως.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Για μασώμενα δισκία και πόσιμη κόνι

- Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές. Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, αναζητήστε άμεση ιατρική φροντίδα:

- Ρήξη στο εντερικό τοίχωμα (στα σημεία περιλαμβάνονται: σοβαρός πόνος στο στομάχι, ρίγη, πυρετός, ναυτία, έμετος ή ευαισθησία στην κοιλιά). Αυτή είναι μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα).
- Απόφραξη του εντέρου (στα σημεία περιλαμβάνονται: σοβαρός τυμπανισμός, πόνος στην κοιλιά, πρήξιμο ή κράμπες, σοβαρή δυσκοιλιότητα). Αυτή είναι μια όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα).
- **Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε νέα ή σοβαρή δυσκοιλιότητα, διότι αυτό θα μπορούσε να είναι πρώιμο σημείο απόφραξης του εντέρου σας. Η δυσκοιλιότητα είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (μπορεί να επηρεάσει 1 στα 10 άτομα).**

Άλλες λιγότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τις ακόλουθες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Ναυτία, έμετος, διάρροια, στομαχικός πόνος, πονοκέφαλος, κνησμός, εξάνθημα.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- ~~Δυσκοιλιότητα~~, ~~κ~~**Κ**αούρα, μετεωρισμός.
- Η υπασβεστιαμία (πολύ λίγο ασβέστιο στο αίμα σας) είναι επίσης μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, τα συμπτώματα της οποίας μπορεί να περιλαμβάνουν μυρμηκίαση στις παλάμες και στα πόδια, μυϊκές και κοιλιακές κράμπες ή σπασμούς στους μύες του προσώπου και των πελμάτων.

~~Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε δυσκοιλιότητα. Αυτό μπορεί να είναι πρώιμο σύμπτωμα απόφραξης του εντέρου σας.~~

Μόνο για μασώμενα δισκία

- Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε ανθρακικό λανθάνιο:

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις:

[...]

Είναι πολύ σημαντικό να μασάτε τελείως τα δισκία <ονομασία προϊόντος> και να μην τα καταπίνετε ολόκληρα ή χωρίς να τα έχετε μασήσει τελείως. Αυτό θα μειώσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων επιπλοκών του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως ρήξη στο εντερικό τοίχωμα, απόφραξη του εντέρου, δυσκοιλιότητα (βλ. παράγραφο 4).

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Δεκέμβριος 2017
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	27 Ιανουαρίου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	28 Μαρτίου 2018