

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących lantanu, wnioski naukowe są następujące:

Odkładanie się lantanu

W przeglądzie literatury przeprowadzonym przez podmiot odpowiedzialny kilka publikacji opisywało odkładanie się lantanu w przewodzie pokarmowym, włączając w to przypadki potwierdzone z wykorzystaniem mikroskopii elektronowej na próbkach pochodzących z biopsji. Ponadto, w okresie raportowania otrzymano spontaniczne zgłoszenia przypadków odkładania się lantanu związane ze stosowaniem lantanu. Chociaż znaczenie kliniczne tego odkrycia nie jest jeszcze znane, nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego. W związku z tym, uwzględniając dane przedstawione w niniejszym raporcie PSUR, komitet PRAC uważa, że druki informacyjne dla produktów leczniczych zawierających lantan należy zmienić w celu odzwierciedlenia aktualnej wiedzy dotyczącej odkładania się lantanu w ludzkich tkankach.

Powikłania ze strony układu pokarmowego

W okresie raportowania w dalszym ciągu obserwowano przypadki niedrożności oraz perforacji przewodu pokarmowego, związane z leczeniem lantanem, występujące głównie u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. W związku z tym komitet PRAC jest zdania, że w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających lantan należy zamieścić ostrzeżenie dla lekarzy i pacjentów na temat wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń dotyczących układu pokarmowego, zwłaszcza zaparć i bólu brzucha lub wzdęć, mogących wskazywać na niedrożność obturacyjną jelit, ostrą lub przewlekłą.

Ponadto, zgłaszano ciężkie powikłania dotyczące układu pokarmowego, związane z połknięciem nieprzeżutych lub niedokładnie przeżutych tabletek zawierających lantan. W związku z tym komitet PRAC zaleca w drukach uwypuklenie informacji na temat ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań dotyczących układu pokarmowego, związanych z połknięciem nieprzeżutych lub niedokładnie przeżutych tabletek zawierających lantan.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących lantanu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających lantan pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające lantan są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca lub podmiot odpowiedzialny w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Dotyczy tabletek do rozgryzania i żucia oraz proszku doustnego

- Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach produktu Fosrenol wykazano gromadzenie się lantanu w tkankach. W 105 biopsjach kości, wykonanych u pacjentów leczonych produktem Fosrenol, niektórych przez okres do 4,5 lat, stwierdzano zwiększanie się w czasie stężenia lantanu (patrz punkt 5.1). ~~Brak danych klinicznych dotyczących złogów lantanu w innych ludzkich tkankach.~~ **Notowano przypadki odkładania się lantanu w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, głównie po długotrwałym stosowaniu. Znaczenie kliniczne tego odkrycia jest jeszcze niepoznane.** Stosowanie produktu Fosrenol w badaniach klinicznych trwających ponad 2 lata jest obecnie ograniczone. Niemniej jednak leczenie pacjentów produktem Fosrenol przez okres do 6 lat nie wykazało zmiany stosunku korzyści do ryzyka.

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

[...]

Notowano przypadki niedrożności obturacyjnej jelit, ostrej lub przewlekłej oraz perforacji przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem lantanu. W niektórych przypadkach konieczna była interwencja chirurgiczna lub hospitalizacja (patrz punkt 4.8).

[...]

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów ze skłonnością do występowania niedrożności obturacyjnej jelit, ostrej lub przewlekłej oraz perforacji przewodu pokarmowego, na przykład u pacjentów ze zmianami anatomicznymi w obrębie przewodu pokarmowego (np. chorobą uchyłkową, zapaleniem otrzewnej, operacjami w obrębie przewodu pokarmowego w wywiadzie, chorobą nowotworową lub wrzodową układu pokarmowego), osłabioną motoryką jelit (np. zaparcia, gastropareza cukrzycowa) **oraz podczas stosowania z lekami, o których wiadomo, że nasilają te działania.**

W czasie leczenia węglanem lantanu lekarze i pacjenci powinni zwracać uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy dotyczące układu pokarmowego, zwłaszcza na zaparcia i ból lub wzdęcia brzucha, gdyż mogą one wskazywać na występowanie niedrożności obturacyjnej jelit, ostrej lub przewlekłej.

Należy poddać ponownej ocenie celowość leczenia węglanem lantanu u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaparcia lub inne ciężkie przedmiotowe i podmiotowe objawy dotyczące układu pokarmowego.

Dotyczy tylko tabletek do rozgryzania i żucia

- Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tabletki produktu <nazwa własna> należy żuć do całkowitego rozpuszczenia i nie połykać ich w całości. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko ciężkich działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit (patrz punkt 4.2). **Notowano przypadki ciężkich powikłań dotyczących układu pokarmowego,**

związanych z połknięciem nieprzeżutych lub niedokładnie przeżutych tabletek produktu <nazwa własna>.

Ulotka dla pacjenta

Dotyczy tabletek do rozgryzania i żucia oraz proszku doustnego

- Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych, powinien on natychmiast zgłosić się do lekarza:

- Przerwanie ściany jelita (objawy obejmują silny ból żołądka, dreszcze, gorączkę, nudności, wymioty lub tkliwość brzucha). Jest to rzadkie działanie niepożądane (może wystąpić u nie więcej niż 1 pacjenta na 1000).
- Niedrożność jelit (objawy obejmują silne wzdęcia, ból brzucha, obrzęk lub skurcze, ciężkie zaparcie). Jest to niezbyt częste działanie niepożądane (może wystąpić u nie więcej niż 1 pacjenta na 100).
- **Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi u niego nowe lub ciężkie zaparcie, gdyż może to być wczesny objaw niedrożności jelit. Zaparcie jest częstym działaniem niepożądanym (może wystąpić u 1 pacjenta na 10)**

Inne, lżejsze działania niepożądane obejmują:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10):

- Nudności, wymioty, biegunka, ból żołądka, ból głowy, świąd, wysypka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ~~Zaparcia, z~~**Z**gaga, wzdęcia.
- Częstym działaniem niepożądanym jest również hipokalcemia (niedobór wapnia we krwi), której objawy są następujące: mrowienie w dłoniach i stopach, kurcze mięśni brzucha lub kurcze mięśni twarzy i stóp.

~~Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli występują u niego zaparcia. Może to być wczesny objaw zablokowania jelit.~~

Dotyczy tylko tabletek do rozgryzania i żucia

- Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem węgla lantanu

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

[...]

Bardzo ważne jest, aby dokładnie przeżuć tabletki leku <nazwa własna> i nie polykać tabletek w całości lub niedokładnie przeżutych. Zmniejszy to ryzyko wystąpienia powikłań dotyczących układu pokarmowego, takich jak przerwanie ściany jelita, niedrożność jelita i zaparcie (patrz punkt 4).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w grudniu 2017 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	27 stycznia 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	28 marca 2018 r.