

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a lantánra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Lantán-lerakódás

A MAH által elvégzett szakirodalmi áttekintés alapján több publikáció a lantán-lerakódás eseteit írja le a gastrointestinalis traktusban, beleértve az elektronmikroszkóppal igazolt biopsziás eseteket is. Emellett lantán-lerakódás spontán eseteiről is beszámoltak a lantán-kezeléssel összefüggésben a jelentési időszak során. Bár ennek az eredménynek a klinikai jelentősége még nem ismert, az ok-okozati összefüggés nem zárható ki. Ezért az áttekintett PSUR-ban bemutatott adatok ismeretében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a lantán hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait módosítani kell annak érdekében, hogy tükrözzék a humán szövetekben előforduló lantán-lerakódással kapcsolatos naprakész ismereteket.

Gastrointestinalis szövődmények

A jelentési időszakban továbbra is megfigyelték a lantán-kezeléssel összefüggő gastrointestinalis obstrukció és gastrointestinalis perforáció eseteit, amelyek főként a bélelzáródás szempontjából magas kockázatú betegeknél fordultak elő. Ezért a PRAC véleménye szerint figyelmeztetést kell elhelyezni a lantán hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőirataiban, amely felhívja a kezelőorvosok és a betegek figyelmét a gastrointestinalis rendellenességre jellemző korai jelekre és tünetekre, különös tekintettel a székrekedésre és a hasi fájdalomra/feszülésre, amelyek bélelzáródást, ileust vagy subileust jelezhetnek.

Emellett súlyos gastrointestinalis szövődményekről számoltak be nem szétrágott vagy részlegesen szétrágott lantántablettákkal összefüggésben. Ezért a PRAC a nem szétrágott vagy részlegesen szétrágott lantán tartalmú tablettákkal összefüggő súlyos gastrointestinalis szövődmények kockázatára vonatkozóan a kísérőiratokban szereplő szöveg hangsúlyozását javasolja.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A lantánra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a lantán hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, lantánt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

Alkalmazási előírás

A rágótabletta és a belsőleges por esetében

- 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A figyelmeztetést az alábbiaknak megfelelően kell módosítani:

Fosrenollal végzett állatkísérletekben kimutatták, hogy a lantán lerakódik a szövetekben. A legfeljebb 4,5 évig Fosrenollal kezelt betegekből vett 105 csontszövetminta vizsgálata során a lantánszint folyamatos emelkedését figyelték meg (lásd 5.1 pont). ~~A lantán más emberi szövetekben való felhalmozódásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.~~ **A lantán gastrointestinalis nyálkahártyában történő lerakódásának eseteiről számoltak be, főleg hosszú távú alkalmazás után. E megfigyelés klinikai jelentősége még nem ismert.** A Fosrenol két éven túli, klinikai vizsgálatokban való alkalmazása jelenleg korlátozott. A vizsgálati alanyok legfeljebb 6 évig tartó kezelése azonban nem mutatott változást az előny/kockázat profilban.

Az alábbi figyelmeztetéssel kell kiegészíteni a szöveget:

[...]

A lantán alkalmazása kapcsán beszámoltak gastrointestinalis obstructio, ileus, subileus és gastrointestinalis perforatio eseteiről, amelyek közül néhány eset műtéti beavatkozást vagy hospitalizációt igényelt (lásd 4.8 pont).

[...]

Fokozott körültekintéssel kell eljárni minden olyan betegnél, aki hajlamos a gastrointestinalis obstructio, ileus, subileus és perforatio kialakulására, például akiknél fennáll a gastrointestinalis rendszert érintő anatómiai eltérés (pl. diverticulosis, peritonitis, a kórelőzményben szereplő gastrointestinalis műtét, gastrointestinalis carcinoma és gastrointestinalis fekély) vagy hypomotilitással járó betegség (pl. székrekedés, diabeteses gastroparesis), **illetve olyan gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás esetén, amelyekről ismert, hogy elősegítik ezeket az állapotokat.**

A lantán-karbonáttal végzett kezelés alatt az orvosoknak és a betegeknek oda kell figyelniük azokra a gastrointestinalis – különösen székrekedésben és hasi fájdalomban/puffadásban megnyilvánuló – jelekre és tünetekre, amelyek bélelzáródást, ileust vagy subileust jelezhetnek.

A lantán-karbonát-kezelést újra kell értékelni azoknál a betegeknél, akiknél súlyos székrekedés vagy egyéb súlyos gastrointestinalis jel vagy tünet jelentkezik

Csak a rágótabletta esetében

- 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

~~A súlyos gastrointestinalis szövődmények kockázatának csökkentése érdekében a <Készítmény neve> tablettát teljesen szét kell rágni, nem pedig egészben lenyelni (lásd 4.2 pont).~~ **Nem szétrágott vagy részlegesen szétrágott <Készítmény neve> tabletták kapcsán súlyos gastrointestinalis szövődményekről számoltak be.**

Betegtájékoztató

A rágótabletta és a belsőleges por esetében

- 4. pont, Lehetséges mellékhatások:

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél, azonnal forduljon orvoshoz:

- A bélfal átszakadása (tünetei közé tartozik: erős hasi fájdalom, hidegrázás, láz, hányinger, hányás, illetve a has érzékenysége). Ez ritka mellékhatás (1000 kezelt beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Bélelzáródás (tünetei közé tartozik: erős haspuffadás, hasi fájdalom, duzzanat vagy görcsök, súlyos székrekedés). Ez nem gyakori mellékhatás (100 kezelt beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
- **Ha újonnan jelentkező vagy súlyos székrekedése van, forduljon kezelőorvosához, mert ez a bélelzáródás korai tünete lehet. A székrekedés gyakori mellékhatás (10 beteg közül 1 beteget érinthet).**

Az egyéb, kevésbé súlyos mellékhatások közé a következők tartoznak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 kezelt betegből több mint 1 beteget érinthet):

- Hányinger, hányás, hasmenés, gyomorfájás, fejfájás, viszketés, bőrkütiés.

Gyakori mellékhatások (100 kezelt betegből több mint 1, de 10 kezelt betegből kevesebb mint 1 beteget érinthet):

- Székrekedés, ~~gy~~Gyomorégés, puffadás.
- A kalciumhiány a vérben (hipokalcémia) szintén gyakori mellékhatás, melynek tünetei lehetnek a kéz- és lábszibbadás, izom- és hasgörcsök vagy fájdalom az arc és láb izomzatában.

~~Kérjük, tájékoztassa orvosát, ha székrekedése van. Ez a bélelzáródás korai jele lehet.~~

Csak a rágótabletta esetében

- 2. pont, Tudnivalók a lantán-karbonát szedése előtt:

Figyelmeztetések és óvintézkedések:

[...]

Nagyon fontos, hogy a <Készítmény neve> tablettákat teljesen szét kell rágni, és nem szabad egészben vagy részben szétrágva lenyelni. Ez csökkenti a nemkívánatos gyomor-bélrendszerei szövődmények, mint például a bélfal átszakadása, a bélelzáródás és a székrekedés kockázatát (lásd 4. pont).

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2017. decemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. január 27.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018. március 28.