

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z
zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za lantan so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Odlaganje lantana

V pregledu literature, ki jo je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je bilo v več publikacijah opisano odlaganje lantana v prebavilih, vključno s primeri biopsij, potrjenih z elektronsko mikroskopijo. Poleg tega so v obdobju poročanja pri uporabi lantana prejeli spontane primere njegovega odlaganja. Čeprav klinični pomen te ugotovitve še ni znan, vzročne povezave ne moremo izključiti. Zato ob upoštevanju podatkov, predstavljenih med tem PSUR, PRAC meni, da je treba informacije o zdravilih za zdravila, ki vsebujejo lantan, dopolniti tako, da bodo zrcalile trenutno vedenje o odlaganju lantana v humanih tkivih.

Gastrointestinalni zapleti

Primere gastrointestinalne zapore in gastrointestinalnih perforacij, povezanih z zdravljenjem z lantanom, so v obdobju poročanja opazovali še naprej, pojavljali so se predvsem pri bolnikih z velikim tveganjem zapore črevesa. Zato PRAC meni, da je treba v informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo lantan, vključiti opozorilo, ki bo posvarilo zdravnike in bolnike glede zgodnjih znakov in simptomov gastrointestinalnih bolezni, posebno zaprtja in bolečin v trebuhu/napihnjenosti trebuha, ki bi lahko kazale na zaporo črevesa, ileus ali subileus.

Poleg tega so poročali o resnih gastrointestinalnih zapletih v povezavi z neprežvečenimi ali nepopolno prežvečenimi tabletami lantana. Zato PRAC priporoča, da se poudarijo informacije glede resnih gastrointestinalnih zapletov, povezanih z neprežvečenimi ali nepopolno prežvečenimi tabletami, ki vsebujejo lantan.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za lantan skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) lantan, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo lantan, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Za žvečljive tablete in peroralni prašek

- Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorilo je treba revidirati kot je navedeno v nadaljevanju:

Pri študijah z zdravilom Fosrenol na živalih so dokazali odlaganje lantana v tkivu. Biopsije 105 kosti, bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom Fosrenol, nekateri do 4,5 let, so sčasoma pokazale povečanje koncentracije lantana (glejte poglavje 5.1). ~~Na voljo ni kliničnih podatkov o odlaganju lantana v drugih humanih tkivih.~~ **Poročali so o primerih odlaganja lantana v gastrointestinalni sluznici, predvsem po dolgotrajni uporabi. Klinični pomen te ugotovitve še ni znan.** Uporaba zdravila Fosrenol v kliničnih študijah, daljših od 2 let, je za zdaj omejena. Vendar pri zdravljenju z zdravilom Fosrenol, ki je trajalo do 6 let, niso opazili sprememb profila koristi in tveganja.

Treba je dodati naslednje opozorilo:

[...]

V povezavi z lantanom so poročali o primerih gastrointestinalne obstrukcije, ileusa, subileusa in gastrointestinalne perforacije, od katerih so nekateri zahtevali kirurški poseg ali hospitalizacijo (glejte poglavje 4.8).

[...]

Previdni morate biti pri vseh bolnikih s predispozicijo za gastrointestinalno obstrukcijo, ileus, subileus in perforacijo, na primer tistih s spremenjeno gastrointestinalno anatomijo (npr. divertikularna bolezen, peritonitis, gastrointestinalni kirurški poseg v anamnezi, gastrointestinalni rak in gastrointestinalna ulceracija) ali hipomotilitetnimi motnjami (npr. zaprtje, diabetična gastropareza) **in pri uporabi z zdravili, za katera je znano, da povečujejo te učinke.**

Med zdravljenjem z lantanovim karbonatom morajo biti zdravniki in bolniki pozorni na znake in simptome bolezni prebavil, posebno na zaprtje in bolečine v trebuhu/napihnjenost trebuha, kar lahko kaže na zaporo črevesja, ileus ali subileus.

Zdravljenje z lantanovim karbonatom je treba ponovno ovrednotiti pri bolnikih, pri katerih se razvijejo resno zaprtje ali drugi resni gastrointestinalni znaki in simptomi.

Samo za žvečljive tablete

- Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

<ime zdravila> tablete je treba popolnoma prežvečiti in se ne smejo pogoltniti cele. ~~Zaradi zmanjševanja tveganja za hude neželene gastrointestinalne zaplete (glejte poglavje 4.2).~~ **V povezavi z neprežvečenimi ali nepopolno prežvečenimi tabletami zdravila <ime zdravila> so poročali o resnih gastrointestinalnih zapletih.**

Navodilo za uporabo

Za žvečljive tablete in peroralni prašek

- Poglavje 4 Možni neželeni učinki:

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, takoj poiščite zdravniško pomoč:

- Predrtje črevesne stene (znaki vključujejo: močno bolečino v trebuhu, mrzlico, vročino, siljenje na bruhanje, bruhanje ali občutljivost trebuha). To je redek neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 ljudi).
- Zaporo črevesja (znaki vključujejo: močno napihnjenost trebuha; bolečino v trebuhu, otekanje ali krče v trebuhu; močno zaprtje). To je občasen neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 ljudi).
- **Obrnite se na svojega zdravnika, če ste na novo ali hudo zaprti. Tako zaprtje bi lahko bilo zgođen znak zapore črevesja. Zaprtje je pogost neželeni učinek (lahko se pojavi pri 1 od 10 ljudi).**

Drugi manj resni neželeni učinki vključujejo naslednje:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- Siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, bolečina v želodcu, glavobol, srbenje, izpuščaj.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- ~~Constipation, hŕzgaga, vetrovi;~~
- med pogostimi neželenimi učinki je tudi hipokalcemija (premalo kalcija v krvi), ki lahko povzroča ščemenje v dlaneh in stopalih, mišične in trebušne krče ali krče obraznih mišic in mišic v stopalih.
- ~~Obvestite zdravnika, če ste zaprti. To je lahko zgođnji simptom zapore črevesa.~~

Samo za žvečljive tablete

- Poglavje 2 Kaj morate vedeti, preden boste vzeli lantanov karbonat:

Opozorila in previdnostni ukrepi:

[...]

Zelo pomembno je, da tablete zdravila <ime zdravila> popolnoma preŕvečite in da jih ne pogoltnete celih ali nepopolno preŕvečenih. To bo zmanjšalo tveganje neželenih gastrointestinalnih zapletov, kot so predrtje črevesne stene, zapora črevesja, zaprtje (glejte poglavje 4).

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh (december 2017)
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	27. januar 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	28. marec 2018