

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) lanthanu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Ukládání lanthanu

V literární rešerši provedené držitelem rozhodnutí o registraci byly v mnoha publikacích popsány případy ukládání lanthanu v gastrointestinálním traktu, včetně bioptických případů potvrzených elektronovou mikroskopií. Kromě toho byly v souvislosti s použitím lanthanu v průběhu sledovaného období spontánně hlášeny případy ukládání lanthanu. Ačkoliv klinický význam těchto zjištění doposud není známý, nelze vyloučit příčinnou souvislost. S ohledem na údaje prezentované během tohoto PSUR zastává PRAC stanovisko, že informace o přípravku léčivých přípravků obsahujících lanthan mají být upraveny tak, aby zahrnovaly současné poznatky o ukládání lanthanu v lidských tkáních.

Gastrointestinální komplikace

Během sledovaného období byly hlášeny případy gastrointestinální obstrukce a gastrointestinálních perforací, které se vyskytovaly především u pacientů s vysokým rizikem střevní obstrukce. Výbor PRAC tudíž dospěl k názoru, že má být do informací o přípravku léčivých přípravků obsahujících lanthan zahrnuto varování upozorňující lékaře a pacienty na včasné známky a příznaky gastrointestinálních poruch, především zácpy a bolesti břicha/tenze, které mohou naznačovat střevní obstrukci, ileus nebo subileus.

Dále byly hlášeny závažné gastrointestinální komplikace v souvislosti s nerozžvýkanými nebo nedostatečně rozžvýkanými tabletami obsahujícími lanthan. Proto PRAC doporučuje zdůraznit v informacích o přípravku upozornění týkající se rizika závažných gastrointestinálních komplikací spojených s nerozžvýkanými nebo nedostatečně rozžvýkanými tabletami obsahujícími lanthan.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se lanthanu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících lanthan zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem lanthanu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)>

Souhrn údajů o přípravku

Týká se žvýkacích tablet a perorálního prášku

- Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění má být pozměněno následovně:

Ve studiích na zvířatech bylo při použití Fosrenolu zjištěno ukládání lanthanu ve tkáních. Ve 105 biopsiích kostí u pacientů léčených Fosrenolem, z nichž některé trvaly po dobu až 4,5 roku byla zjištěna stoupající hladina lanthanu během léčby (viz bod 5.1). ~~Žádné klinické údaje o ukládání lanthanu v jiných lidských tkáních nejsou k dispozici.~~ **Byly hlášeny případy ukládání lanthanu ve sliznici gastrointestinálního traktu, především po dlouhodobém užívání. Klinický význam tohoto zjištění zatím není znám.** Informace o použití Fosrenolu v klinických studiích po dobu delší než 2 roky jsou v současnosti omezené. Léčba pacientů Fosrenolem po dobu až 6 let však nevykázala změny v profilu přínosu a rizika.

Upozornění má být doplněno následovně:

[...]

V souvislosti s lanthanem byly hlášeny případy gastrointestinální obstrukce, ileu, subileu a gastrointestinální perforace, z nichž některé vyžadovaly operaci či hospitalizaci (viz bod 4.8).

[...]

Opatrnosti je třeba u všech pacientů s predispozicí ke gastrointestinální obstrukci, ileu, subileu a perforaci; například u těch, kteří mají změněnou gastrointestinální anatomii (tj. divertikulární nemoc, peritonitida, anamnéza gastrointestinální operace, gastrointestinálního nádorového onemocnění a gastrointestinální ulcerace), hypomotilitu (tj. zácpa, diabetická gastroparéza) **a při použití s léky, o kterých je známo, že tyto účinky potencují.**

V průběhu léčby uhličitanem lanthanitým mají lékaři a pacienti sledovat možné známky a příznaky gastrointestinálních poruch, především zácpu a bolest/distenzi břicha, které mohou indikovat břišní obstrukci, ileus nebo subileus.

U pacientů, u nichž se rozvine těžká zácpa nebo jiné gastrointestinální známky a příznaky, se má léčba uhličitanem lanthanitým přehodnotit.

Týká se pouze žvýkacích tablet

- Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tablety <název přípravku> se nesmí polykat celé, musí se úplně rozžvýkat, ~~aby se snížilo riziko závažných nežádoucích gastrointestinálních komplikací (viz bod 4.2).~~ **V souvislosti s nerozžvýkanými nebo nedostatečně rozžvýkanými tabletami <název přípravku> byly hlášeny závažné gastrointestinální komplikace.**

Příbalová informace

Týká se žvýkacích tablet a perorálního prášku

- Bod 4. Možné nežádoucí účinky:

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Pokud se u Vás objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, vyhledejte okamžitě lékařskou péči:

- Proděravění stěny střeva (příznaky zahrnují: silnou bolest žaludku, zimnici, horečku, nevolnost, zvracení nebo citlivé břicho). Tento nežádoucí účinek je vzácný (může postihnout až 1 z 1000 osob).
- Neprůchodnost střeva (příznaky zahrnují: silné nadýmání, bolest v oblasti břicha, otok nebo křeče, silnou zácpu). Tento nežádoucí účinek je méně častý (může postihnout až 1 ze 100 osob).
- **Obráťte se na svého lékaře, pokud se u Vás objeví nová nebo silná zácpa; může se jednat o časnou známku neprůchodnosti střeva. Zácpa patří mezi časté nežádoucí účinky (může postihnout až 1 z 10 osob).**

Další méně závažné nežádoucí účinky jsou následující:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- Pocit na zvracení, zvracení, průjem, žaludeční bolesti, bolest hlavy, svědění, vyrážka.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- ~~Zácpa, p~~ **P**álení žáhy, plynatost.
- Hypokalcemie (příliš nízká hladina vápníku v krvi) je také častým nežádoucím účinkem, mezi jehož příznaky patří mravenčení v rukou a nohou, svalové a břišní křeče a křeče obličejových svalů a svalů na nohou.

~~Prosím, informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví zácpa. Může to být časný příznak střevní neprůchodnosti.~~

Týká se pouze žvýkacích tablet

- Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete uhlíčitán lanthanitý užívat:

Upozornění a opatření:

[...]

Je velmi důležité tablety <název přípravku> důkladně rozžvýkat a nepolykat je celé nebo nedostatečně rozžvýkané. To pomůže minimalizovat riziko nežádoucích komplikací v trávicím ústrojí, např. proděravění stěny střeva, neprůchodnosti střeva, zácpy (viz bod 4).

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Zasedání skupiny CMDh v prosinci 2017
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	27. ledna 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	28. března 2018