



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 January 2016
EMA/185224/2016
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, conditions to the MA and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: pamidronate

Procedure no.: PSUSA/00002269/201505



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for pamidronate , the scientific conclusions are as follows:

With regards to the risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ), it is recommended that the product information is revised to reflect the current knowledge on ONJ and to optimize risk minimisation.

In addition, although the risk for ONJ may be well known for the prescribers, further awareness on such risk is needed for the patients. Thus, it is considered warranted to implement a patient reminder card as an additional risk minimisation measure for ONJ. The wording for the reminder card has been agreed by the PRAC:

This reminder card contains important safety information that you need to be aware of before and during treatment with pamidronate <product name> injections for cancer-related conditions

Your doctor has recommended that you receive pamidronate <product name> injections to help prevent bone complications (e.g. fractures) caused by bone metastases, or bone cancers < and additional indications as appropriate, using the same wording as in the approved package leaflet>.

A side effect called osteonecrosis of the jaw (ONJ) (bone damage in the jaw) has been reported <frequency from product information> in patients receiving pamidronate <product name> injections for cancer-related conditions. ONJ can also occur after stopping treatment.

In order to reduce the risk of developing osteonecrosis of the jaw, there are some precautions you should take:

Before starting treatment:

- Ask your doctor to tell you about ONJ before you start treatment
- Check with your doctor whether a dental examination is recommended before you start treatment with pamidronate <product name>.
- Tell your doctor/nurse (health care professional) if you have any problems with your mouth or teeth.

Patients undergoing dental surgery (e.g. tooth extractions), who do not receive routine dental care or have gum disease, are smokers, who get different types of cancer treatments or who were previously treated with a bisphosphonate (used to treat or prevent bone disorders) may have a higher risk of developing ONJ.

While being treated:

- You should maintain good oral hygiene, make sure your dentures fit properly and receive routine dental check-ups
- If you are under dental treatment or will undergo dental surgery (e.g. tooth extractions), inform your doctor and tell your dentist that you are being treated with pamidronate <product name>.

- Contact your doctor and dentist immediately if you experience any problems with your mouth or teeth such as loose teeth, pain or swelling, non-healing of sores or discharge, as these could be signs of osteonecrosis of the jaw

Read the package leaflet for further information.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the pamidronate of medicinal products containing pamidronate, were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for pamidronate the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance pamidronate is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing pamidronate are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics (new text underlined and in bold, deleted text ~~strike through~~)

- Section 4.2

[...]

Patients treated with <product name> should be given the package leaflet and the patient reminder card.

- Section 4.4

Osteonecrosis of the jaw

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) has been reported uncommonly in clinical trials and in the post-marketing setting in patients receiving pamidronate.

The start of treatment or of a new course of treatment should be delayed in patients with unhealed open soft tissue lesions in the mouth except in medical emergency situations.

A dental examination with appropriate preventive dentistry and an individual benefit-risk assessment is recommended prior to treatment with bisphosphonates in patients with concomitant risk factors.

The following risk factors should be considered when evaluating an individual's risk of developing ONJ:

- Potency of the bisphosphonate (higher risk for highly potent compounds), route of administration (higher risk for parenteral administration) and cumulative dose of bisphosphonate
- Cancer, co-morbid conditions (e.g. anaemia, coagulopathies, infection), smoking
- Concomitant therapies: chemotherapy, angiogenesis inhibitors (see section 4.5), radiotherapy to neck and head, corticosteroids
- History of dental disease, poor oral hygiene, periodontal disease, invasive dental procedures (e.g. tooth extractions) and poorly fitting dentures

All patients should be encouraged to maintain good oral hygiene, undergo routine dental check-ups, and immediately report any oral symptoms such as dental mobility, pain or swelling, or non-healing of sores or discharge during treatment with <product name>. While on treatment, invasive dental procedures should be performed only after careful consideration and be avoided in close proximity to pamidronate administration.

For patients who develop osteonecrosis of the jaw while on bisphosphonate therapy, dental surgery may exacerbate the condition. For patients requiring dental procedures, there are no data available to suggest whether discontinuation of bisphosphonate treatment reduces the risk of osteonecrosis of the jaw.

The management plan for the patients who develop ONJ should be set up in close collaboration between the treating physician and a dentist or oral surgeon with expertise in ONJ.

Temporary interruption of pamidronate treatment should be considered until the condition resolves and contributing risk factors are mitigated where possible.

Section 4.5

Caution is advised when pamidronate is administered with anti-angiogenic medicinal products, as an increase in the incidence of ONJ has been observed in patients treated concomitantly with these medicinal products.

- Section 4.8

The following adverse reaction(s) should be added under the SOC Musculoskeletal and connective tissue disorders with a frequency not known:

Osteonecrosis of the jaw

In addition the following text should be added:

[...]

Osteonecrosis of the jaw

Cases of osteonecrosis (of the jaw) have been reported, predominantly in cancer patients treated with medicinal products that inhibit bone resorption, such as <product name> (see section 4.4). Many of these patients were also receiving chemotherapy and corticosteroids and had signs of local infection including osteomyelitis. The majority of the reports refer to cancer patients following tooth extractions or other dental surgeries.

Package Leaflet

2. What you need to know before you are given <product name>

[...]

Warnings and precautions

Talk to your doctor before you are given <product name>:

- if you have or have had pain, swelling or numbness of the jaw, a feeling of heaviness in the jaw or

loosening of a tooth. Your doctor may recommend a dental examination before you start treatment with <product name>.

- if you are having dental treatment or are due to undergo dental surgery, tell your dentist that you are being treated with <product name> and inform your doctor about your dental treatment.

While being treated with <product name>, you should maintain good oral hygiene (including regular teeth brushing) and receive routine dental check-ups.

Contact your doctor and dentist immediately if you experience any problems with your mouth or teeth such as loose teeth, pain or swelling, non-healing of sores or discharge, as these could be signs of a condition called osteonecrosis of the jaw.

Patients who are undergoing chemotherapy and/or radiotherapy, who are taking steroids, who are undergoing dental surgery, who do not receive routine dental care, who have gum disease, who are smokers, or who were previously treated with a bisphosphonate (used to treat or prevent bone disorders) may have a higher risk of developing osteonecrosis of the jaw.

[...]

4. Possible side effects

Not known (cannot be estimated from the available data):

- Pain in the mouth, teeth and/or jaw, swelling or non-healing sores inside the mouth or jaw, discharge, numbness or a feeling of heaviness in the jaw, or loosening of a tooth. These could be signs of bone damage in the jaw (osteonecrosis). Tell your doctor and dentist immediately if you experience such symptoms while being treated with <product name> or after stopping treatment.

Annex III
Conditions to the Marketing Authorisation(s)

Conditions to the marketing authorisations

National Competent Authorities, coordinated by the Reference Member State where applicable, shall ensure that the following conditions are fulfilled by the Marketing Authorisation Holders:

Additional risk minimisation measures:

The MAH shall ensure that a patient reminder card based on the agreed text in the scientific conclusions regarding osteonecrosis of the jaw is implemented.

Annex IV

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	January 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	12 March 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	11 May 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за памидронат научните заключения са, както следва:

С оглед на риска от остеонекроза на челюстта (ОНЧ) се препоръчва да бъде изменена информацията за продукта, така че да отразява настоящите познания за ОНЧ и да се сведе риска до минимум.

Освен това, въпреки че рискът от ОНЧ може да е добре известен на предписващите, за пациентите е необходима информация за този риск. Ето защо се счита за основателно въвеждането на напомняща карта за пациента като допълнителна мярка за свеждане на риска до минимум от ОНЧ. Текстът за напомнящата карта е съгласуван с PRAC:

Тази напомняща карта съдържа важна информация за безопасността, с която трябва да се запознаете преди и по време на с инжекции памидронат <име на продукта> за ракови заболявания.

Вашият лекар е препоръчал да Ви се прилагат инжекции с памидронат <име на продукта> с цел да се подпомогне предотвратяването на костни усложнения (например счупвания), причинени от костни метастази или рак на костите <както и при допълнителни показания, ако е приложимо, като се използват същите думи, както в одобрената листовка>.

Съобщава се причината за нежелана реакция, наречена „остеонекроза на челюстта“ (ОНЧ) (костно увреждане на челюстната кост) <честота от продуктовата информацията> при пациенти, на които се прилагат инжекции с памидронат <име на продукта> за свързани с ракови заболявания. ОНЧ може да настъпи и след спиране на лечението.

За да се намали рискът от развитие на остеонекроза на челюстта, има някои предпазни мерки, които трябва да вземете:

Преди да започнете лечението:

- Помолете Вашия лекар да Ви разкаже за ОНЧ, преди да започнете лечението.
- Попитайте Вашия лекар дали се препоръчва стоматологичен преглед, преди да започнете лечение с памидронат <име на продукта>.
- Информирайте Вашия лекар/медицинска сестра (медицински специалист), ако имате някакви проблеми с устата или зъбите.

Пациенти, на които им предстои дентална операция (например изваждане на зъб), които не получават рутинно стоматологично обслужване или имат заболяване на венците, които са пушачи, които получават различни видове лечение за рак или които преди това са лекувани с бифосфонат (използван за лечение или профилактика на костни нарушения), може да са изложени на по-висок /повишен/ риск от развитие на ОНЧ.

По време на лечението:

- Трябва да спазвате добра устна хигиена, да сте сигурни, че зъбните Ви протези прилягат точно и да минавате редовно на стоматологични прегледи.
- Ако сте на стоматологично лечение или Ви предстои дентална операция (например изваждане на зъб), информирайте Вашия лекар и Вашия стоматолог, че се лекувате с памидронат <име на продукта>.
- Информирайте Вашия лекар и Вашия стоматолог незабавно, ако получите някакви проблеми с устата или зъбите, като разклащане на зъби, болка или оток, незарастващи афти или гноен секрет, тъй като това може да са признаци на остеонекроза на челюстта.

Прочетете листовката за допълнителна информация.

Следователно, с оглед на представените данни в разглеждания(ите) ПАДБ, PRAC счита, че промените по отношение на лекарствените продукти, съдържащи памидронат, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за памидронат, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното вещество памидронат, остава непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи памидронат, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтрият текст е задраскан)

- Точка 4.2

[...]

На пациентите, лекувани с <име на продукта>, трябва да се предостави листовка и напомняща карта за пациента.

- Точка 4.4

Остеонекроза на челюстта

В клинични изпитвания и в постмаркетинговия период се съобщава сравнително рядко за остеонекроза на челюстта (ОНЧ), при пациенти на които се прилага памидронат.

Началото на лечението или нов курс на лечение трябва да се отложат при пациенти с незарастващи открити лезии на меките тъкани в устата, освен при случаи, налагащи спешна медицинска помощ.

Преди лечение с бифосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори се препоръчва стоматологичен преглед с подходящо профилактично стоматологично лечение и индивидуална оценка на съотношението полза / риск.

При оценката на индивидуалния риск от развитие на ОНЧ трябва да се имат предвид следните рискови фактори:

- Активност на бифосфоната (увеличен риск при съединения с висока активност), начин на приложение (увеличен риск при парентерално приложение) и кумулативна доза бифосфонат
- Рак, съпътстващи заболявания (например анемия, коагулопатии, инфекция), тютюнопушене
- Съпътстващи лечения: химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата (вж. точка 4.5), лъчетерапия на шията и главата, кортикостероиди
- Анамнеза на стоматологично заболяване, лоша хигиена на устата, заболяване на пародонта, инвазивни стоматологични процедури (например изваждане на зъб) и недобре прилягащи зъбни протези

Всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да преминават редовно стоматологични прегледи и да съобщават незабавно за всякакви орални симптоми като подвижност на челюстта, болка или подуване, както и незарастващи язви или гноен секрет по време на лечението с <име на продукта>. По време на лечението инвазивни стоматологични процедури следва да се извършват само след внимателно обмисляне и да се избягват в непосредствена близост до приложението на памидронат.

При пациенти, развили остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонат, възможно е денталната операция да влоши състоянието. При пациенти, които се нуждаят от стоматологични процедури, няма налични данни, които да предполагат дали

прекрътяването на лечението с бифосфонат намалява риска от остеонекроза на челюстта.

Планът за лечение на пациентите, които развиват ОНЧ, трябва да се съставя в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолога или оралния хирург специалист в областта на ОНЧ.

Трябва да се има предвид временно прекъсване на лечението с памидронат до подобряване на състоянието и намаляване на допълнителните рисковите фактори, доколкото е възможно.

Точка 4.5

Препоръчва се повишено внимание при прилагането на памидронат заедно с антиангиогенни медицински продукти, тъй като е наблюдавана увеличена честота на ОНЧ при пациенти на съпътстващо лечение с тези лекарствени продукти.

- Точка 4.8

Към СОК „Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан“, трябва да се добави(ят) следната(те) нежелана(и) реакция(и) с неизвестна честота:

Остеонекроза на челюстта

Освен това трябва да се добави следният текст:

[...]

Остеонекроза на челюстта

Съобщава се за случаи на остеоонекроза (на челюстта), предимно при пациенти с рак, лекувани с лекарствени продукти, които инхибират костната резорбция, като <име на продукта> (вж. точка 4.4). На много от тези пациенти са прилагани също така химиотерапия и кортикостероиди като те са имали признаци на локална инфекция, включително остеомиелит. По-голямата част от съобщенията се отнасят за пациенти с рак след изваждане на зъб или други дентални операции.

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви приложат <име на продукта>

[...]

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви приложат <име на продукта>:

- ако имате или сте имали болка, подуване или изтръпване на челюстта, чувство на тежест в челюстта или разклащане на зъб. Вашият лекар може да препоръча стоматологичен преглед, преди за започнете лечение с <име на продукта>.

- ако сте на стоматологично лечение или трябва да се подложите на дентална операция, информирайте Вашия стоматолог, че сте на лечение с <име на продукта> и информирайте Вашия лекар за стоматологичното лечение.

Докато сте на лечение с <име на продукта>, трябва да поддържате добра устна хигиена (включително редовно миене на зъбите) и да преминавате на редовни стоматологични прегледи.

Информирайте Вашия лекар и стоматолог незабавно, ако имате някакви проблеми с устата или зъбите, като разклащане на зъб, болка или подуване, незарастващи незарастващи язви / или гноен секрет, тъй като това може да са признаци на заболяване, наречено остеонекроза на челюстта.

Пациентите, подложени на химиотерапия и/или лъчетерапия, приемащи стероиди, и на които им предстои дентална операция, които не получават рутинно стоматологично лечение, които са пушачи или преди това са лекувани с бифосфонати (използвани за лечение или профилактика на костно заболяване), може да са изложени на по-висок риск от развитие на остеонекроза на челюстта.

[...]

4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или незарастващи язви в устата или челюстта, гноен секрет, изтръпване или усещане за тежест в челюстта, както и разклащане на зъб. Това може да са признаци на костно увреждане на челюстната кост (остеонекроза). Информирайте Вашия лекар или стоматолог незабавно, ако изпитвате такива симптоми, докато Ви лекуват с <име на продукта> или след спиране на лечението.

Приложение III

Условия на разрешенията за употреба

Условия на разрешенията за употреба

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава-членка, където е приложимо, трябва да гарантират, че следните условия са изпълнени от притежателите на разрешения за употреба:

Допълнителни мерки за минимизиране на риска:

ПРУ ще гарантира, че е въведена напомняща карта за пациента, въз основа на съгласувания текст в научните заключения, относно остеонекроза на челюстта.

Приложение IX

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	януари, 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи	12 март 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	11 май 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

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

Vzhledem k riziku osteonekrózy čelisti (ONČ) se doporučuje změnit údaje o přípravku tak, aby odpovídaly aktuálnímu znalostem o ONČ a aby bylo dosaženo optimální minimalizace rizika.

Ačkoli je riziko ONČ patrně dobře známo předepisujícím lékařům, je navíc potřeba, aby si tohoto rizika byli více vědomi i pacienti. Proto je nezbytné, aby jako dodatečné opatření minimalizující riziko ONČ byla zavedena informační karta pro pacienta. Výbor PRAC schválil následující znění textu pro informační kartu pro pacienta:

Informační karta pro pacienta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete znát před zahájením a během léčby injekcemi přípravku <název přípravku>

Váš lékař doporučil, abyste dostával(a) injekce přípravku <název přípravku>, které pomáhají předcházet kostním komplikacím (např. zlomeninám) způsobeným kostními metastázami nebo nádory kostí <a případné další indikace ve stejném znění, jaké bylo použito ve schválené příbalové informaci>.

U pacientů léčených injekcemi přípravku <název přípravku> v souvislosti s nádorovým onemocněním byl s četností <frekvence z příbalové informace> hlášen nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (ONČ) (poškození čelistní kosti). ONČ se rovněž může vyskytnout i po ukončení léčby.

Aby se snížilo riziko vzniku osteonekrózy čelisti, proveďte, prosím, tato opatření:

Před zahájením léčby:

- Než zahájíte léčbu, požádejte svého lékaře, aby Vás o ONČ informoval.
- Zeptejte se svého lékaře, zda u Vás doporučuje vyšetření zubním lékařem před zahájením léčby přípravkem <název přípravku>.
- Informujte svého lékaře / zdravotní sestru (zdravotnického pracovníka), jestliže máte jakékoli problémy v ústní dutině nebo se zuby.

U pacientů podstupujících stomatologický zákrok (např. vytržení zubu), kteří nenavštěvují pravidelně zubního lékaře nebo mají onemocnění dásní, u kuřáků, pacientů léčených různými typy protinádorových léků nebo dříve léčených bisfosfonátem (užívaným k léčbě nebo prevenci poruch kostí), může být riziko vzniku ONČ vyšší.

Během léčby:

- Udržujte dobrou ústní hygienu, pokud máte zubní náhradu, ujistěte se, že dobře sedí, a chodte na pravidelné zubní prohlídky.
- Jestliže se v současné době léčíte u zubního lékaře nebo pokud se chystáte na stomatologický zákrok (např. vytržení zubu), informujte o tom svého lékaře a sdělte svému zubnímu lékaři, že jste léčen(a) přípravkem <název přípravku>.

- Pokud se u Vás během léčby objeví jakékoli problémy v ústech nebo se zuby, jako viklání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se vředy či výtok, ihned kontaktujte svého lékaře a zubního lékaře, protože by se mohlo jednat o známky osteonekrózy čelisti.

Další údaje najdete v příbalové informaci.

Proto s ohledem na údaje obsažené v posuzovaných PSUR výbor PRAC rozhodl, že je nezbytné provést změny v údajích o léčivých přípravcích s obsahem pamidronátu.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se pamidronátu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku pamidronát je nezměněn pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem pamidronátu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text podtržený a tučným písmem, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

- Bod 4.2

[...]

Pacienti léčení přípravkem <název přípravku> mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta.

- Bod 4.4

Osteonekróza čelisti

V klinických hodnoceních a po uvedení na trh byla u pacientů používajících pamidronát hlášena méně často osteonekróza čelisti (ONČ).

U pacientů s nezahojenými lézemi měkkých tkání v ústech je nutno začátek léčby nebo nový cyklus léčby odložit, pokud se nejedná o lékařsky naléhavou situaci.

U pacientů s dalšími rizikovými faktory se před zahájením léčby bisfosfonáty doporučuje vyšetření zubním lékařem včetně odpovídajícího preventivního zubního ošetření a individuální vyhodnocení přínosů a rizik.

Při hodnocení individuálního rizika vzniku ONČ je třeba přihlížet k následujícím rizikovým faktorům:

- **Síla bisfosfonátu (vyšší riziko u silnějších látek), způsob podání (vyšší riziko při parenterálním podání) a kumulativní dávka bisfosfonátu**
- **Rakovina, souběžná onemocnění (např. anemie, koagulopatie, infekce), kouření**
- **Souběžné terapie: chemoterapie, inhibitory angiogeneze (viz bod 4.5), radioterapie v oblasti krku a hlavy, kortikosteroidy**
- **Anamnéza zubního onemocnění, špatná hygiena ústní dutiny, periodontální onemocnění, invazivní zubní zákroky (např. extrakce zubu) a špatně padnoucí zubní náhrady**

Všechny pacienty je nutno vyzvat, aby během léčby přípravkem <název přípravku> udržovali dobrou ústní hygienu, chodili na pravidelné zubní prohlídky a ihned hlásili jakékoli příznaky v dutině ústní, jako například viklání zubu, bolest nebo otok, nebo nehojící se vředy či výtok/sekret. Invazivní zubní zákroky během léčby je třeba provádět pouze po pečlivém zvážení a je třeba se jich vyvarovat v těsné návaznosti na podání pamidronátu. Pacientům, u nichž se vyvine osteonekróza čelisti během léčby bisfosfonáty, může stomatochirurgický zákrok vyvolat exacerbaci onemocnění. Nejsou k dispozici žádné údaje o tom, zda vysazení bisfosfonátů sníží riziko osteonekrózy čelisti u pacientů, kteří potřebují zubní ošetření.

Plán léčby pacientů, u nichž se vyvine ONČ, musí být stanoven v těsné spolupráci mezi ošetřujícím lékařem a zubním lékařem nebo stomatochirurgem se zkušenostmi s ONČ.

Pokud je to možné je třeba zvážit dočasné přerušování léčby pamidronátem až do zhojení a zmírnění rizikových faktorů.

Bod 4.5

Doporučuje se opatrnost při podávání pamidronátu s inhibitory angiogeneze, protože u pacientů souběžně léčených těmito léčivými přípravky byl pozorován zvýšený výskyt ONČ.

- Bod 4.8

Ke třídě orgánových systémů Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně je třeba doplnit následující nežádoucí účinek s četností není známo:

Osteonekróza čelisti

Je třeba doplnit následující doplňující text:

[...]

Osteonekróza čelisti

Byly hlášeny případy osteonekrózy (čelisti), zejména u pacientů s rakovinou léčených léčivými přípravky, které inhibují kostní resorpci, jako je přípravek <název přípravku> (viz bod 4.4). Mnozí z těchto pacientů byli léčeni také chemoterapií a kortikosteroidy a měli známky lokální infekce včetně osteomyelitidy. Většina hlášení se týkala pacientů s rakovinou po vytržení zubu nebo jiných stomatochirurgických zákrocích.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat

[...]

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku <název přípravku> se poradte se svým lékařem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) bolestivou, oteklou nebo necitlivou čelist, pocit tíhy v čelisti nebo se Vám viklal zub. Váš lékař může doporučit, abyste byl(a) vyšetřen(a) u zubního lékaře dříve, než zahájíte léčbu přípravkem <název přípravku>.

- jestliže se v současné době léčíte u zubního lékaře nebo pokud se chystáte na stomatochirurgický zákrok, sdělte svému zubnímu lékaři, že jste léčen(a) přípravkem <název přípravku>, a informujte svého lékaře o léčbě u zubního lékaře.

Během léčby přípravkem <název přípravku> udržujte dobrou ústní hygienu (včetně pravidelného čištění zubů) a chodte na pravidelné zubní prohlídky.

Pokud se u Vás objeví jakékoli problémy v ústech nebo se zuby, jako viklání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se vředy či výtok, ihned kontaktujte svého lékaře a zubního lékaře, protože by se mohlo jednat o známky osteonekrózy čelisti.

U pacientů podstupujících chemoterapii (léčba cytostatiky) a / nebo radioterapii (ozařování), užívajících steroidy, podstupujících stomatochirurgický zákrok, kteří nenavštěvují pravidelně zubního lékaře, mají onemocnění dásní, u kuřáků nebo pacientů dříve léčených

bisfosfonátem (užívaným k léčbě nebo prevenci poruch kostí), může být riziko vzniku osteonekrózy čelisti vyšší.

[...]

4. Možné nežádoucí účinky

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- Bolest v ústech, bolest zubů a/nebo čelisti, otok nebo nehojící se vředy v dutině ústní nebo čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit tíhy v čelisti nebo viklající se zub. Může se jednat o známky poškození čelisti (osteonekrózy). Ihned informujte svého lékaře a svého zubního lékaře, jestliže se u Vás tyto příznaky objeví během léčby přípravkem <název přípravku> nebo po jejím skončení.

Příloha III
Podmínky rozhodnutí o registraci

Podmínky rozhodnutí o registraci

Příslušné národní orgány, které budou v uplatnitelných případech koordinovány referenčním členským státem, zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili následující podmínky:

Dodatečná opatření k minimalizaci rizik:

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí zavedení informační karty pro pacienta na základě schváleného textu vědeckých závěrů o osteonekróze čelisti.

Příloha IV
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v lednu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12. března 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	11. května 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for pamidronat er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Med hensyn til risikoen for knoglenekrose i kæben (osteonecrosis of the jaw, ONJ) anbefales det, at produktinformationen revideres, så den afspejler den aktuelle viden om ONJ, og for at optimere minimering af risikoen.

Derudover er der, selv om risikoen for ONJ kan være velkendt for den, der ordinerer, behov for yderligere opmærksomhed på en sådan risiko for patienterne. Det betragtes derfor som værende påkrævet at implementere et påmindelseskort til patienter som en ekstra foranstaltning til minimering af risikoen for ONJ. Ordlyden på påmindelseskortet er blevet godkendt af PRAC:

Dette påmindelseskort indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på før og under behandling med pamidronat <produkt navn> injektioner for kræftrelaterede tilstande

Din læge har anbefalet, at du får pamidronat <produkt navn> injektioner for at hjælpe med at forebygge knoglekomplikationer (f.eks. frakturer) forårsaget af knoglemetastaser eller knoglekræft <og andre indikationer som hensigtsmæssigt, med samme ordlyd som i den godkendte indlægsseddel>.

En bivirkning, der kaldes osteonekrose i kæben (ONJ) (knogleskade i kæben) er blevet rapporteret <frekvens fra produktinformation> hos patienter, der får pamidronat <produkt navn> injektioner for kræftrelaterede tilstande. ONJ kan også forekomme efter ophør af behandlingen.

For at reducere risikoen for at udvikle osteonekrose i kæben, skal du træffe nogle forholdsregler:

Før behandlingsstart:

- Bed din læge om at fortælle dig om ONJ, før du påbegynder behandlingen.
- Spørg din læge, om det anbefales at få en undersøgelse hos tandlægen, før du påbegynder behandlingen med pamidronat <produkt navn>.
- Fortæl din læge/sygeplejerske (sundhedspersonale), hvis du har problemer med din mund eller dine tænder.

Patienter, der får foretaget tandkirurgi (f.eks. tandudtrækning), som ikke får rutinemæssig tandpleje eller har sygdom i gummerne, er rygere, som får forskellige typer kræftbehandling, eller som tidligere er blevet behandlet med et bisfosfonat (der bruges til at behandle eller forebygge knoglesygdomme), kan have en højere risiko for at udvikle ONJ.

I løbet af din behandling:

- Du skal sørge for at have en god mundhygiejne samt sikre, at dine tandproteser passer korrekt og få regelmæssige tandeftersyn.

- Hvis du er under tandlægebehandling eller skal have foretaget tandkirurgi (f.eks. tandudtrækning), skal du informere din læge om det og fortælle din tandlæge, at du får behandling med pamidronat <produkt navn>.
- Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever problemer med din mund eller dine tænder som f.eks. løse tænder, smerter eller hævelse, sår som ikke heler eller pus, da dette kan være tegn på osteonekrose i kæben.

Læs indlægssedlen for flere oplysninger.

Med hensyn til de præsenterede data i de(n) gennemgåede PSUR(er), mente PRAC derfor, at ændringer af pamidronat i medicinske produkter indeholdende pamidronat var påkrævet.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for pamidronat er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/lægemidler, der indeholder det aktive stof pamidronat er uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende pamidronat aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det / de nationalt godkendte
lægemiddel / -midler**

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst streges ud)

- Punkt 4.2

[...]

Patienter, der behandles med <produktnavn>, bør få udleveret indlæggssedlen og patient-påmindelseskortet.

- Punkt 4.4

Osteonekrose i kæben

Osteonekrose i kæben (ONJ) er i sjældne tilfælde blevet rapporteret i kliniske forsøg og efter markedsføring hos patienter, der modtager pamidronat.

Starten af behandling eller et nyt behandlingsforløb bør udsættes hos patienter med uhelede åbne læsioner i blødt væv i munden, medmindre der er tale om helbredsmæssige nødsituationer.

En tandundersøgelse med hensigtsmæssig forebyggende tandpleje og en individuel benefit/risk vurdering anbefales før behandling med bisfosfonat hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør tages i betragtning, når en individuel risiko for udvikling af ONJ vurderes:

- Styrken af bisfosfonat (højere risiko for højpotente sammensætninger), administrationsform (højere risiko for parenteral indgivelse) og den kumulative dosis af bisfosfonat
- Kræft, ledsagetilstande (f.eks. anæmi, koagulopati, infektion), rygning
- Samtidige behandlinger: Kemoterapi, antiogenesehæmmere (se pkt. 4.5), strålebehandling af hals og hoved, kortikosteroider
- Anamnese med tandsygdom, dårlig mundhygiejne, periodental sygdom, invasive tandprocedurer (f.eks. tandudtrækning) og dårligt tilpassede tandproteser

Alle patienter bør opmuntres til at have en god mundhygiejne, få regelmæssige tandeftersyn og straks rapportere eventuelle mundsymptomer som f.eks. løse tænder, smerte eller hævelse, eller sår som ikke heler eller pus i løbet af behandling med <produktnavn>. I løbet af behandlingen bør invasive tandprocedurer kun udføres efter nøje overvejelse og bør undgås tæt på indgivelse af pamidronat.

For patienter, der udvikler osteonekrose i kæben i løbet af behandling med bisfosfonat, kan tandkirurgi forværre tilstanden. For patienter, der kræver tandprocedurer, foreligger der ingen data, der kan antyde, om afbrydelse af bisfosfonat-behandling reducerer risikoen for osteonekrose i kæben.

Behandlingsplanen for patienter, der udvikler ONJ, bør aftales i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller tandkirurg med erfaring i ONJ.

Midlertidig afbrydelse af behandling med pamidronat bør overvejes, indtil tilstanden bedres, og bidragende risikofaktorer afhjælpes, hvor det er muligt.

Punkt 4.5

Forsigtighed tilrådes, når pamidronat indgives med antiangiogene lægemidler, da en stigning i forekomsten af ONJ er blevet observeret hos patienter, der behandles samtidigt med disse lægemidler.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning(er) bør tilføjes under SOC (systemorganklasse) bevægeapparat- og bindevævsforstyrrelser med en ukendt frekvens:

Osteonekrose i kæben

I tillæg hertil bør følgende tekst tilføjes:

[...]

Osteonekrose i kæben

Der er blevet rapporteret tilfælde af osteonekrose (i kæben), fortrinsvis hos kræftpatienter, der behandles med lægemidler, som hæmmer knogleresorption som f.eks. <produkt navn> (se pkt. 4.4). Mange af disse patienter fik også kemoterapi og kortikosteroider og havde tegn på lokal infektion, herunder osteomyelitis. Størstedelen af rapporterne henviser til kræftpatienter efter tandudtrækninger eller anden tandkirurgi.

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage <produkt navn>

[...]

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får <produkt navn>:

- hvis du har eller har haft smerter, hævelse eller følelsesløshed i kæben, en følelse af tunghed i kæben eller tandløsning. Din læge kan anbefale en tandundersøgelse, før du påbegynder behandlingen med <produkt navn>.

- hvis du får tandbehandling eller skal have udført tandkirurgi, skal du fortælle din tandlæge, at du bliver behandlet med <produkt navn>, og informere din læge om din tandbehandling.

Mens du bliver behandlet med <produkt navn>, skal du have en god mundhygiejne (herunder regelmæssig tandbørstning) og få udført rutinemæssige tandlægeeftersyn.

Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du oplever problemer med din mund eller dine tænder som f.eks. løse tænder, smerter eller hævelse, sår som ikke heler eller pus, da dette kan være tegn på en tilstand kaldet osteonekrose i kæben.

Patienter, som får kemoterapi og/eller stråleterapi, som tager steroider, som får tandkirurgisk behandling, som ikke får regelmæssige tandeftersyn, som har sygdom i gummerne, som er rygere, eller som tidligere er blevet behandlet med bisfosfonat (bruges til at behandle eller forebygge knoglesygdomme), kan have en højere risiko for at udvikle osteonekrose i kæben.

[...]

4. Bivirkninger

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår som ikke heles i munden eller kæben, pus, følelsesløshed eller en følelse af tunghed i kæben eller løse tænder. Dette kan være tegn på knogleskader i kæben (osteonekrose). Fortæl straks din læge og tandlæge, hvis du oplever sådanne symptomer, mens du bliver behandlet med <produkt navn> eller efter ophør med behandlingen.

Bilag III

Betingelser for markedsføringstilladelserne

Betingelser for markedsføringstilladelserne

De nationale kompetente myndigheder, koordineret af referencemedlemsstaten hvor relevant, skal sikre, at indehaverne af markedsføringstilladelse opfylder følgende vilkår:

Yderligere foranstaltninger til minimering af risici:

Indehaverne af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der implementeres et påmindelseskort til patienter på basis af den godkendte tekst i de videnskabelige konklusioner vedrørende osteonekrose i kæben.

Bilag IV

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde Januar 2016
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12. marts 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. maj 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC Bewertungsberichts des PSURs für Pamidronat wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Hinsichtlich des Risikos einer Osteonekrose des Kieferknochens (osteonecrosis of the jaw, ONJ) wird eine Überarbeitung der Produktinformation empfohlen, um den aktuellen Wissensstand in Bezug auf ONJ widerzuspiegeln und die Risikominimierung zu optimieren.

Obwohl das Risiko für ONJ bei den verschreibenden Ärzten bekannt sein dürfte, ist darüber hinaus ein erhöhtes Bewusstsein beim Patienten für ein solches Risiko erforderlich. Daher wird der Einsatz einer Patienten-Erinnerungskarte als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme gegen ONJ als gerechtfertigt erachtet. Der wörtlichen Formulierung der Patienten-Erinnerungskarte wurde vom PRAC zugestimmt:

Diese Erinnerungskarte enthält wichtige Sicherheitsinformationen, die Sie vor und während der Behandlung mit Pamidronat <Produktname>-Injektionen zur Behandlung krebserkrankter Erkrankungen beachten müssen.

Ihr Arzt hat empfohlen, dass Sie Pamidronat <Produktname>-Injektionen erhalten, um Komplikationen am Knochen (z.B. Knochenbrüche) durch Knochenmetastasen oder Knochenkrebs *<gegebenenfalls weitere Indikationen unter Verwendung des gleichen Wortlauts wie in der genehmigten Packungsbeilage>* vorzubeugen.

Eine Nebenwirkung, die als Osteonekrose des Kiefers (ONJ) (eine Knochenschädigung des Kiefers) bezeichnet wird wurde *<Häufigkeit aus der Produktinformation>* bei Patienten, die Pamidronat <Produktname>-Injektionen zur Behandlung krebserkrankter Erkrankungen erhielten, beobachtet. Eine ONJ kann auch nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Um das Risiko der Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers zu verringern, sollten Sie einige Vorsichtsmaßnahmen treffen:

Vor Beginn der Behandlung:

- Bitten Sie Ihren Arzt, Sie vor Behandlungsbeginn über die ONJ aufzuklären.
- Prüfen Sie zusammen mit Ihrem Arzt, ob vor der Behandlung mit Pamidronat <Produktname> eine zahnärztliche Untersuchung erforderlich ist.
- Informieren Sie Ihren Arzt/Pflegepersonal (medizinisches Fachpersonal), wenn Sie Probleme mit Ihrem Mund oder den Zähnen haben.

Patienten, die sich einem zahnchirurgischen Eingriff unterziehen (z. B. dem Ziehen von Zähnen), die keine regelmäßigen Zahnuntersuchungen durchführen lassen oder eine Zahnfleischerkrankung haben, die Raucher sind, verschiedene Arten von Krebsbehandlungen erhalten oder bereits vorher mit einem Bisphosphonat (zur Behandlung oder Vorbeugung von Knochenerkrankungen) behandelt wurden, können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ONJ haben.

Während der Behandlung:

- Sie sollten eine gute Mundhygiene aufrechterhalten. Versichern Sie sich, dass Ihre Zahnprothese richtig sitzt und lassen Sie regelmäßige Kontrolluntersuchungen durch Ihren Zahnarzt durchführen.
- Wenn Sie gerade eine Zahnbehandlung erhalten oder ein zahnchirurgischer Eingriff bevorsteht (z. B. das Ziehen von Zähnen), informieren Sie Ihren Arzt darüber und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Pamidronat <Produktname> behandelt werden.
- Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt und Zahnarzt in Verbindung, wenn irgendwelche Probleme mit Ihrem Mund oder den Zähnen auftreten, wie sich lockernde Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht heilende Wunde Stellen oder wenn Sekret im Mund oder Kieferbereich austritt, da dies Anzeichen einer Osteonekrose des Kiefers sein können.

Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

Im Hinblick auf die verfügbaren Daten aus dem überprüften PSUR hält der PRAC Änderungen der Produktinformation und der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Arzneimittel die Pamidronat enthalten für erforderlich.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Pamidronat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Pamidronat enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses single PSUR-Bewertungsverfahrens sind, geändert werden sollen. Sofern weitere Arzneimittel, die Pamidronat enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder Gegenstand zukünftiger Zulassungsverfahren in der EU sind, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- Abschnitt 4.2

[...]

An Patienten, die mit <Produktname> behandelt werden, sollten die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

- Abschnitt 4.4

Osteonekrose des Kiefers

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde gelegentlich in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Pamidronsäure behandelt wurden.

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund, außer in medizinischen Notfallsituationen, verschoben werden.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung wird vor der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

Die folgenden Risikofaktoren sollten in Betracht gezogen werden, wenn das individuelle Risiko für das Auftreten einer ONJ beurteilt wird:

- Potenz des Bisphosphonats (höheres Risiko bei hochpotenten Substanzen), Art der Anwendung (höheres Risiko bei parenteraler Anwendung) und kumulative Bisphosphonat-Dosis
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen
- Begleitende Therapien: Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5), Strahlentherapie an Hals und Kopf, Kortikosteroide
- Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, mangelhafte Mundhygiene, periodontale Erkrankungen, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen) und schlecht sitzende Zahnprothese

Während der Behandlung mit <Produktname> sollten alle Patienten ermutigt werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, routinemäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen und sofort jegliche Symptome im Mund, wie z. B. Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht verheilende Wunden oder Sekretaustritt im Mund oder Kieferbereich zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt und in zeitlicher Nähe zur Verabreichung von Pamidronat vermieden werden.

Für Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kieferbereichs auftritt, kann ein dentalchirurgischer Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen zahnärztliche Eingriffe erforderlich sind liegen keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass ein Absetzen der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers verringert.

Der Behandlungsplan für Patienten, die eine ONJ entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise bei der Behandlung von Kieferosteonekrosen erstellt werden.

Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Pamidronat sollte in Erwägung gezogen werden, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren soweit wie möglich begrenzt werden können.

Abschnitt 4.5

Vorsicht ist geboten wenn Pamidronat zusammen mit anti-angiogenetischen Arzneimitteln angewendet wird, da eine erhöhte Inzidenz von ONJ bei Patienten beobachtet wurde, die gleichzeitig mit solchen Arzneimitteln behandelt wurden.

- Abschnitt 4.8

Das folgende unerwünschte Ereignis sollte unter der Systemorganklasse Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen mit unbekannter Häufigkeit hinzugefügt werden:

Osteonekrose des Kieferknochens

Darüber hinaus sollte der folgende Text hinzugefügt werden:

[...]

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen (im Kieferbereich) wurde in erster Linie bei Krebspatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochenresorption hemmen wie z.B. <Produktname> behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und wiesen Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis auf. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Krebspatienten nach Zahnextraktion oder anderen zahnchirurgischen Eingriffen.

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Produktname> beachten?

[...]

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie <Produktname> anwenden:

- falls Sie Schmerzen, Schwellungen oder ein Taubheits- oder Schweregefühl im Kieferbereich haben oder hatten, oder falls sich ein Zahn lockert. Ihr Arzt empfiehlt vor der Behandlung mit <Produktname> möglicherweise eine zahnärztliche Untersuchung.

- falls Sie in zahnärztlicher Behandlung sind oder ein zahnchirurgischer Eingriff geplant ist, teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit <Produktname> behandelt werden und informieren Sie Ihren Arzt über die zahnärztliche Behandlung.

Während der Behandlung mit <Produktname> sollten Sie eine gute Mundhygiene (einschließlich regelmäßiges Zähneputzen) sicherstellen und regelmäßige zahnärztliche Routineuntersuchungen wahrnehmen.

Nehmen Sie umgehend mit Ihrem Arzt oder Zahnarzt Kontakt auf , falls Probleme in Bezug auf Ihren Mund oder Ihre Zähne auftreten, wie etwa lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht abheilende Wunde Stellen oder Sekretaustritt im Mund oder Kieferbereich , da dies Anzeichen einer Erkrankung sein könnten, die als Osteonekrose des Kiefers bezeichnet wird.

Patienten, die eine Chemotherapie und /oder Strahlentherapie erhalten, die Steroide nehmen, bei denen ein zahnchirurgischer Eingriff durchgeführt wird, bei denen keine regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchungen durchgeführt werden, die an Zahnfleischerkrankungen leiden, die Raucher sind oder zuvor mit Bisphosphonaten behandelt wurden (zur Behandlung oder Vorbeugung von Knochenerkrankungen), haben möglicherweise ein höheres Risiko, eine Osteonekrose des Kiefers zu entwickeln.

[...]

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Schmerzen im Mund, den Zähnen und /oder im Kiefer, Schwellungen oder nicht heilende Wunde Stellen im Mund oder Kiefer, Sekretaustritt im Mund- oder Kieferbereich , Taubheits- oder Schweregefühl des Kiefers oder Lockerung von Zähnen. Dies könnten Anzeichen einer Knochenschädigung im Kiefer (Osteonekrose) sein. Informieren Sie Ihren Arzt und Zahnarzt umgehend, falls während der Behandlung mit <Produktname> oder nach dem Absetzen der Behandlung solche Symptome bei Ihnen auftreten.

Anhang III

Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die zuständigen nationalen Behörden, die gegebenenfalls vom Referenzmitgliedstaat koordiniert werden, sollen sicherstellen, dass von den pharmazeutischen Unternehmen die folgenden Bedingungen erfüllt werden:

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollen sicherstellen, dass eine Patienten - Erinnerungskarte basierend auf dem Text aus den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen in Bezug auf Osteonekrose des Kiefers implementiert wird.

Anhang IV

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	12. März 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. Mai 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεσης Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την παμιδρονάτη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αναφορικά με τον κίνδυνο οστεονέκρωσης των γνάθων (osteonecrosis of the jaw, ONJ), συστήνεται η αναθεώρηση των πληροφοριών προϊόντος ώστε να αντικατοπτρίζονται οι τρέχουσες γνώσεις σχετικά με την ONJ και να βελτιστοποιηθεί η ελαχιστοποίηση του κινδύνου.

Επιπροσθέτως, αν και ο κίνδυνος για ONJ ενδέχεται να είναι γνωστός για όσους συνταγογραφούν το φαρμακευτικό προϊόν, απαιτείται περαιτέρω γνωστοποίηση αυτού του κινδύνου για τους ασθενείς. Συνεπώς, η εφαρμογή κάρτας υπενθύμισης ασθενούς ως επιπρόσθετο μέτρο ελαχιστοποίησης κινδύνου για την ONJ είναι υποχρεωτική. Η διατύπωση για την κάρτα υπενθύμισης έχει συμφωνηθεί από την PRAC:

Η παρούσα κάρτα υπενθύμισης περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας τις οποίες χρειάζεται να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ενέσεις παμιδρονάτης <όνομα προϊόντος> για παθήσεις σχετιζόμενες με τον καρκίνο

Ο γιατρός σας έχει συστήσει να λάβετε ενέσεις παμιδρονάτης <όνομα προϊόντος> για να βοηθήσουν στην πρόληψη των οστικών επιπλοκών (π.χ. κατάγματα) που προκαλούνται από οστικές μεταστάσεις ή καρκίνους των οστών <και επιπρόσθετες πληροφορίες ως καταλλήλως, χρησιμοποιώντας την ίδια διατύπωση όπως στο εγκεκριμένο φύλλο οδηγιών χρήσης>.

Μία παρενέργεια που ονομάζεται οστεονέκρωση των γνάθων (ONJ) (βλάβη στο οστό της γνάθου) έχει αναφερθεί <συχνότητα από τις πληροφορίες προϊόντος> σε ασθενείς που λαμβάνουν ενέσεις παμιδρονάτης <όνομα προϊόντος> για σχετιζόμενες με καρκίνο παθήσεις. Η ONJ ενδέχεται επίσης να εμφανιστεί μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων, υπάρχουν κάποιες προφυλάξεις που θα πρέπει να λάβετε:

Πριν από την έναρξη της θεραπείας:

- Ζητήστε από τον γιατρό σας να σας μιλήσει σχετικά με την ONJ πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- Ρωτήστε τον γιατρό σας αν συστήνεται οδοντιατρική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας με παμιδρονάτη <όνομα προϊόντος>.
- Ενημερώστε τον γιατρό/νοσοκόμο σας (επαγγελματία υγείας) εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγές δοντιών), οι οποίοι δεν λαμβάνουν τακτική οδοντιατρική φροντίδα ή πάσχουν από κάποια πάθηση των ούλων, είναι καπνιστές, λαμβάνουν διαφορετικά είδη αντικαρκινικής θεραπείας ή είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με διφωσφονικά (που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία ή την πρόληψη διαταραχών των οστών) ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ONJ.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- Θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή, να διασφαλίσετε ότι οι τεχνητές σας οδοντοστοιχίες εφαρμόζουν σωστά και να υποβάλλεστε σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους.
- Εάν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγές δοντιών), ενημερώστε τον γιατρό σας και τον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε θεραπεία με παμιδρονάτη <όνομα προϊόντος>.
- Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε προβλήματα στο στόμα ή τα δόντια, όπως χαλάρωση, πόνο ή πρήξιμο, μη επούλωση των πληγών ή έκκριση, καθώς αυτά ενδέχεται να είναι σημεία οστεονέκρωσης των γνάθων.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

Συνεπώς, ενόψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στην(στις) αναθεωρημένη(ες) PSUR(s), η PRAC θεωρεί ότι οι μεταβολές στις πληροφορίες προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παμιδρονάτη, ήταν υποχρεωτικές.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την παμιδρονάτη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) που περιέχουν τη δραστική ουσία παμιδρονάτη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παμιδρονάτη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό
επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγράμμισης)

- Παράγραφος 4.2

[...]

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με <όνομα προϊόντος> θα πρέπει να λάβουν το φύλλο οδηγιών χρήσης και την κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

- Παράγραφος 4.4

Οστεονέκρωση των γνάθων

Η οστεονέκρωση των γνάθων (ONJ) έχει αναφερθεί όχι συχνά σε κλινικές δοκιμές και στην περίοδο μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λαμβάνουν παμιδρονάτη.

Η έναρξη της θεραπείας ή ενός νέου κύκλου θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει σε ασθενείς με ανοικτές πληγές μαλακών μοριών στο στόμα οι οποίες δεν έχουν επουλωθεί, εκτός από καταστάσεις ιατρικής έκτακτης ανάγκης.

Συνιστάται οδοντιατρικός έλεγχος με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική και ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν από τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με ταυτόχρονους παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του ατομικού κινδύνου εμφάνισης ONJ:

- **Ισχύς του δισφωσφονικού (υψηλότερος κίνδυνος για εξαιρετικά ισχυρές ενώσεις), οδός χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για παρεντερική χορήγηση) και αθροιστική δόση του δισφωσφονικού**
- **Καρκίνος, συννοσηρές παθήσεις (π.χ. αναιμία, διαταραχές της πήξης, λοίμωξη), κάπνισμα**
- **Συγχωρηγούμενες θεραπείες: χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης (βλ. παράγραφο 4.5), ακτινοθεραπεία τραχήλου και κεφαλής, κορτικοστεροειδή**
- **Ιστορικό οδοντικής νόσου, μη ικανοποιητική στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες (π.χ. εξαγωγές δοντιών) και κακή εφαρμογή τεχνητών οδοντοστοιχιών**

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται σε τακτικό οδοντιατρικό έλεγχο και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε συμπτώματα του στόματος, όπως κινητικότητα δοντιών, πόνο ή πρήξιμο ή μη επούλωση πληγών ή έκκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με <όνομα προϊόντος>. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες θα πρέπει να διενεργούνται μόνο έπειτα από προσεκτική εξέταση των παραγόντων και πρέπει να αποφεύγεται να διενεργούνται πολύ κοντά στη χορήγηση παμιδρονάτης.

Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση των γνάθων ενώ λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά, η οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση ενδέχεται να επιδεινώσει την κατάσταση. Για τους ασθενείς στους οποίους απαιτούνται οδοντιατρικές διαδικασίες, δεν

υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα τα οποία να υποδεικνύουν εάν η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης των γνάθων.

Θα πρέπει να καθοριστεί σχέδιο διαχείρισης για τους ασθενείς που αναπτύσσουν ONJ σε στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος ιατρού και οδοντιάτρου ή γναθοχειρουργού με εμπειρία στην ONJ.

Θα πρέπει να εξεταστεί η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με παμιδρονάτη έως ότου η πάθηση επιλυθεί και μετριάσουν οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου στο μέτρο του δυνατού.

Παράγραφος 4.5

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση παμιδρονάτης ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα κατά της αγγειογένεσης, καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ONJ σε ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπεία ταυτόχρονα με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

- Παράγραφος 4.8

Η(οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί(ούν) κάτω από το SOC [κατηγορία οργανικού συστήματος] των διαταραχών του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού με μη γνωστή συχνότητα:

Οστεονέκρωση των γνάθων

Επιπλέον θα πρέπει να προστεθεί το ακόλουθο κείμενο:

[...]

Οστεονέκρωση των γνάθων

Περιπτώσεις οστεονέκρωσης (της γνάθου) έχουν αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, όπως το <όνομα προϊόντος> (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ελάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή και εμφάνισαν σημεία τοπικής λοίμωξης συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας. Η πλειονότητα των αναφορών αυτών αφορά σε καρκινοπαθείς έπειτα από εξαγωγές δοντιών ή άλλες οδοντιατρικές επεμβάσεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το <ονομασία προϊόντος>

[...]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας δοθεί το <όνομα προϊόντος>:

- Εάν έχετε ή είχατε πόνο, πρήξιμο ή μούδιασμα στη γνάθο, αίσθημα βάρους στη γνάθο ή χαλάρωση δοντιού. Ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει οδοντιατρική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας με <όνομα προϊόντος>.

- Εάν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε θεραπεία με <όνομα προϊόντος> και να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με την οδοντιατρική σας θεραπεία.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με <όνομα προϊόντος>, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή (συμπεριλαμβανομένου του τακτικού βουρτσίσματος των δοντιών) και να υποβάλλεστε σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε προβλήματα στο στόμα ή τα δόντια, όπως χαλάρωση, πόνο ή πρήξιμο, μη επούλωση των πληγών ή έκκριση, καθώς αυτά ενδέχεται να είναι σημεία οστεονέκρωσης των γνάθων.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία, οι οποίοι λαμβάνουν στεροειδή, υποβάλλονται σε οδοντιατρική επέμβαση, δεν λαμβάνουν τακτική οδοντιατρική φροντίδα, πάσχουν από κάποια πάθηση των ούλων, είναι καπνιστές ή είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με διφωσφονικά (τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία ή την πρόληψη διαταραχών των οστών) ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων.

[...]

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Πόνος στο στόμα, τα δόντια ή/και τη γνάθο, πρήξιμο ή μη επούλωση ελκών μέσα στο στόμα ή τη γνάθο, έκκριση, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στη γνάθο ή χαλάρωση δοντιού. Αυτά ενδέχεται να είναι σημεία βλάβης του οστού της γνάθου (οστεονέκρωση). Ενημερώστε το γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με <όνομα προϊόντος> ή μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Παράρτημα ΙΙΙ
Όροι για τις άδειες κυκλοφορίας

Όροι για τις άδειες κυκλοφορίας

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, συντονιζόμενες από το κράτος μέλος αναφοράς, ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας πληρούν τους ακόλουθους όρους:

Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου:

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι εφαρμόζεται κάρτα υπενθύμισης ασθενούς βάσει του συμφωνημένου κειμένου στα επιστημονικά πορίσματα σχετικά με την οστεονέκρωση γνάθων.

Παράρτημα IV

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιανουαρίου 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	12 Μαρτίου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Μαΐου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSS) para pamidronato, las conclusiones científicas son las siguientes:

Con relación al riesgo de osteonecrosis de la mandíbula (ONM), se recomienda revisar la información del producto para reflejar el conocimiento actual sobre la ONM y optimizar la minimización del riesgo.

Además, aunque el riesgo de ONM puede ser conocido por los prescriptores, se precisa una mayor concienciación sobre este riesgo entre los pacientes. Por tanto, se considera justificada la implementación de una tarjeta recordatorio para el paciente como medida adicional para la reducción del riesgo de ONM. El texto para la tarjeta recordatorio ha sido acordado por el PRAC:

Esta tarjeta recordatorio contiene información importante de seguridad que debe conocer antes y durante el tratamiento con inyecciones de pamidronato <nombre del producto> para afecciones relacionadas con el cáncer

Su médico le ha recomendado recibir inyecciones de pamidronato <nombre del producto> para ayudar a prevenir las complicaciones óseas (p. ej., fracturas) provocadas por metástasis ósea o cáncer de huesos <e indicaciones adicionales, según proceda, utilizando el mismo texto que en el prospecto aprobado>.

Se ha notificado un efecto adverso conocido como osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (daño óseo en la mandíbula) <frecuencia obtenida de la información del producto> en pacientes que reciben inyecciones de pamidronato <nombre del producto> para afecciones relacionadas con el cáncer. La ONM también puede aparecer después de interrumpir el tratamiento.

A fin de reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula, se deben tomar ciertas precauciones:

Antes de iniciar el tratamiento:

- Pida a su médico que le informe sobre la ONM antes de iniciar el tratamiento.
- Consulte con su médico si es recomendable realizar una revisión odontológica antes de iniciar el tratamiento con pamidronato <nombre del producto>.
- Informe a su médico o enfermera (profesionales sanitarios) acerca de cualquier problema que pueda tener en la boca o los dientes.

Los pacientes que se someten a intervenciones odontológicas (p. ej., extracción de piezas dentales), que no reciben cuidados dentales habituales o que padecen una enfermedad gingival, fumadores, pacientes que reciben distintos tratamientos para el cáncer o que recibieron tratamiento con un bisfosfonato (utilizado para tratar o prevenir los trastornos óseos) pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar ONM.

Durante el tratamiento:

- Debe mantener una buena higiene bucal, asegurarse de que sus prótesis encajan de forma adecuada y realizarse revisiones dentales periódicas.

- Si está recibiendo tratamiento dental o se va a someter a una intervención odontológica (p. ej., extracción de piezas dentales), informe a su médico y dígame a su dentista que está recibiendo tratamiento con pamidronato <nombre del producto>.
- Póngase en contacto con su médico y su dentista de inmediato si experimenta algún problema bucal o dental, como un diente suelto, dolor o hinchazón, llagas que no curan o supuraciones, ya que podrían ser signos de osteonecrosis de la mandíbula.

Lea el prospecto para obtener más información.

Por lo tanto, en vista de los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en los medicamentos que contienen el principio activo pamidronato, estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para pamidronato, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) pamidronato no varía sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen pamidronato y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo subrayado y negrita, texto eliminado tachado)

- Sección 4.2

[...]

Los pacientes tratados con <nombre del producto> deben recibir el prospecto y la tarjeta recordatorio para el paciente.

- Sección 4.4

Osteonecrosis de la mandíbula

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) se ha notificado con poca frecuencia en ensayos clínicos y en la etapa postcomercialización en pacientes que reciben pamidronato.

El inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento se debe retrasar en el caso de pacientes con lesiones abiertas, no curadas en las partes blandas de la boca, excepto en situaciones de urgencia médica.

Se recomienda realizar una revisión dental con odontología preventiva adecuada y evaluación individual de la relación riesgo-beneficio antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

Deben tenerse en cuenta los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del bisfosfonato (mayor riesgo para compuestos de gran potencia), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bisfosfonato
- Cáncer, enfermedades concomitantes (p. ej., anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo
- Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis (véase sección 4.5), radioterapia en cuello y cabeza, corticosteroides
- Antecedentes de enfermedades odontológicas, higiene bucal deficiente, enfermedades periodontales, procedimientos dentales invasivos (p. ej., extracciones de piezas dentales) y prótesis con un mal ajuste

Se debe advertir a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar de inmediato cualquier síntoma bucal, como movilidad dental, dolor o hinchazón, llagas que no curan o supuraciones durante el tratamiento con <nombre del producto>. Mientras se recibe el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos solo deben llevarse a cabo después de una evaluación detenida y se deben evitar si la administración de pamidronato está demasiado próxima. Las intervenciones odontológicas pueden exacerbar la afección de aquellos pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula mientras están en tratamiento con un bisfosfonato. Respecto a los pacientes que requieren procedimientos dentales, no hay datos disponibles que indiquen que la interrupción del tratamiento con bisfosfonato reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

El plan de tratamiento para los pacientes que desarrollan ONM se debe establecer en estrecha colaboración entre el médico responsable del tratamiento y un odontólogo o cirujano maxilofacial con experiencia en la ONM.

Se debe tener en cuenta la interrupción temporal del tratamiento con pamidronato hasta la resolución de la afección y hasta que se atenúen los factores que aumentan el riesgo, siempre y cuando sea posible.

Sección 4.5

Se recomienda precaución cuando se administra pamidronato con medicamentos antiangiogénicos, ya que se ha observado un aumento en la incidencia de ONM en pacientes tratados simultáneamente con estos medicamentos.

- Sección 4.8:

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas al resumen de cambios de Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo con una frecuencia no conocida:

Osteonecrosis de la mandíbula

Además, se debe añadir el texto siguiente:

[...]

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis (de la mandíbula), principalmente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como <nombre del producto> (ver sección 4.4). Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides, y presentaban signos de infección local como osteomielitis. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer después de extracciones de piezas dentales u otras intervenciones odontológicas.

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de recibir <nombre del producto>

[...]

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren <nombre del producto> :

- Si tiene o ha tenido dolor, hinchazón o entumecimiento de la mandíbula, sensación de pesadez en la mandíbula o se le ha aflojado un diente. Su médico podría recomendarle realizar una revisión odontológica antes de comenzar el tratamiento con <nombre del producto>.

- Si está recibiendo tratamiento odontológico o va a someterse a una intervención odontológica, informe a su dentista de que está recibiendo tratamiento con <nombre del producto> e informe a su médico acerca de su tratamiento odontológico.

Mientras esté recibiendo tratamiento con <nombre del producto>, debe mantener una buena higiene bucal (incluido el cepillado habitual de los dientes) y acudir a revisiones odontológicas periódicas.

Póngase en contacto con su médico y su dentista de inmediato si experimenta algún problema bucal o dental, como un diente suelto, dolor o hinchazón, llagas que no curan o supuraciones, ya que podrían ser signos de osteonecrosis de la mandíbula.

Los pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia, toman esteroides, se están sometiendo a intervenciones odontológicas, no reciben cuidados dentales habituales, padecen una enfermedad gingival, son fumadores o recibieron tratamiento con un bisfosfonato (utilizado para tratar o prevenir los trastornos óseos) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula.

[...]

4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dolor en la boca, dientes y/o mandíbula, hinchazón o llagas que no curan dentro de la boca o la mandíbula, supuraciones, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o aflojamiento de un diente. Estos podrían ser signos de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Informe de inmediato a su médico y a su dentista, si experimenta estos síntomas mientras está recibiendo tratamiento con <nombre del producto> o después de interrumpir el tratamiento.

Anexo III

Condiciones de las autorizaciones de comercialización

Condiciones de las autorizaciones de comercialización

Las Autoridades Nacionales Competentes, coordinadas por el Estado Miembro de referencia cuando proceda, se asegurarán de que se cumplan las siguientes condiciones por parte de los Titulares de la Autorización de Comercialización:

Medidas adicionales de minimización de riesgos:

El TAC se asegurará de elaborar una tarjeta recordatorio para el paciente, basada en el texto acordado en las conclusiones científicas con respecto a la osteonecrosis de la mandíbula.

Anexo IV

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en enero de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	12 de marzo de 2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	11 de mayo de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet pamidronaadi perioodiliste ohutusuaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Seoses lõualuu osteonekroosi riskiga on soovitatav ravimiteavet muuta, et kajastada praegusi teadmisi lõualuu osteonekroosist ja optimeerida riski vähendamist.

Lisaks, kuigi lõualuu osteonekroosi oht võib arstidele olla hästi teada, peab patsiente sellest ohust täiendavalt teavitama. Seega peetakse põhjendatuks võtta täiendava lõualuu osteonekroosi ohu vähendamise vahendina kasutusele patsiendi meeldetuletuskaart. Meeldetuletuskaardi sõnastus kooskõlastati ravimiohutuse riskihindamiskomiteega.

See meeldetuletuskaart sisaldab tähtsat ohutusteavet, mida peate teadma vähiga seotud haigusseisundite korral enne ravi ja ravi ajal pamidronaadi <toote nimi> süstidega

Teie arst on soovitanud teil saada pamidronaadi <toote nimi> süste, et paremini vältida luudega seotud tüsistusi (nt murde), mille põhjustavad luu metastaasid või luuvähid <ja täiendavate näidustuste korral vastavalt vajadusele, kasutades sama sõnastust kui kinnitatud pakendi infolehel>.

Kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus), on teatatud <esinemissagedus ravimiteabest> patsientidel, kes said pamidronaadi <toote nimi> süste vähiga seotud seisundite korral. Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist.

Selleks et vähendada lõualuu osteonekroosi tekkimise ohtu, on mõned ettevaatusabinõud, mida peaksite rakendama.

Enne ravi alustamist:

- Paluge oma arstil rääkida teile enne ravi algust lõualuu osteonekroosist.
- Uurige oma arstilt, kas enne pamidronaadi <toote nimi> ravi on soovitatav teha hammaste läbivaatus.
- Rääkige oma arstiga/meditsiiniõega (tervishoiutöötajaga), kui teil on oma suu või hammastega probleeme.

Patsientidel, kellele tehakse hambaravi kirurgiline protseduur (nt hamba väljatõmbamine), kes ei saa rutiinset hambaravi või kellel on igemehaigus, kes suitsetavad, saavad eri tüüpi vähiravi või keda on ravitud eelnevalt bisfosfonaadiga (kasutatakse luukahjustuste raviks või vältimiseks), võib olla suurem lõualuu osteonekroosi tekkimise oht.

Ravi ajal:

- Te peaksite säilitama hea suuhügieeni, veenduma, et proteesid sobivad hästi ja käima regulaarselt hammaste kontrollis.
- Kui saate hambaravi või teid ootab ees hamba kirurgiline protseduur (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti ja öelge oma hambaarstile, et teid ravitakse pamidronaadiga <toote nimi>.

- Kui teil tekivad probleemid suu või hammastega, nagu liikuv hammas, valu või turse, haavandide mitteparanemine või eritis, kuna need võivad olla lõualuu osteonekroosi tunnused, võtke kohe ühendust oma arsti ja hambaarstiga.

Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

Seega, pidades silmas läbivaadatud perioodilistes ohutusuannetes esitatud andmeid, leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et pamidronaati sisaldavate ravimite ravimiteabe muutmise on põhjendatud.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Pamidronaadi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet pamidronaat sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on muutustetajuhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuande hinnangus käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele pamidronaati sisaldavatele ravimitele, soovitab Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

- Lõik 4.2

[...]

Patsientidele, keda ravitakse <toote nimi>'ga, tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meeldetuletuskaart.

- Lõik 4.4

Lõualuu osteonekroos

Patsientidel, kes saavad pamidronaati, on kliinilistes uuringutes aeg-ajalt ja turuletuleku järgselt teatatud lõualuu osteonekroosi tekkimisest.

Ravi algus või uue ravikuuri alustamine tuleb edasi lükata patsientidel, kellel on suus lahtised pehmete kudede paranemata kahjustused, välja arvatud meditsiinilise hädaabi olukordades.

Kaasnevate riskifaktoritega patsientidel soovitatakse teha enne ravi bisfosfonaatidega hammaste läbivaatus koos sobiva profülaktilise hambaravi ja individuaalse kasu/riski hindamisega.

Lõualuu osteonekroosi tekkimise individuaalse ohu hindamisel tuleb arvestada järgmiste riskifaktoritega:

- Bisfosfonaadi tugevus (väga tugevate ühendite korral suurem risk), manustamistee (parenteraalsel manustamisel suurem risk) ja bisfosfonaadi kumulatiivne annus
- Vähk, kaasnevad haigused (nt aneemia, koagulopaatiaid, infektsioon), suitsetamine
- Kaasnevad ravid: keemiaravi, angiogeneesi inhibiitorid (vt lõik 4.5), kaela ja pea kiiritusravi, kortikosteroidid
- Esinenud hambahaigusi, halb suuhügieen, periodontaalne haigus, invasiivsed hambaravi protseduurid (nt hammaste väljatõmbamised) ja halvasti sobivad proteesid

Kõiki patsiente tuleb julgustada pidama head suuhügieeni, käima rutiinsetel hammaste läbivaatustel ja kohe teatama kõikidest suuga seotud sümptomitest nagu liikuvad hambad, valu või turse või haavandite mitteparanemine või eritis ravi ajal <toote nimi>'ga. Ravi ajal võib teha invasiivseid hammaste protseduure alles pärast hoolikat kaalumist ja tuleb vältida pamidronaadi manustamiskoha lähedust.

Patsientidel, kellel tekib bisfosfonaatravi ajal lõualuu osteonekroos, võib hamba kirurgiline protseduur olukorda halvendada. Patsientide jaoks, kes vajavad hambaravi protseduure, ei ole kättesaadavaid andmeid selle kohta, kas bisfosfonaatravi lõpetamine vähendab lõualuu osteonekroosi ohtu.

Raviplaan patsientidele, kellel tekib lõualuu osteonekroos, tuleb koostada tihedas koostöös raviarsti ja hambaarstiga või lõualuu osteonekroosi ravis kogenud suuõõne kirurgiga.

Tuleb võimaluse korral kaaluda pamidronaatravi ajutist katkestamist, kuni seisund möödub ja kaasnevad riskifaktorid vähenevad.

Lõik 4.5

Peab olema ettevaatlik, kui pamidronaati manustatakse koos antiangiogeensete ravimitega, kuna koos nende ravimitega ravitud patsientidel täheldati lõualuu osteonekroosi esinemissageduse suurenemist.

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused“ alla tuleb teadmata esinemissageduse kohta lisada järgmine/järgmised kõrvaltoime(d):

Lõualuu osteonekroos

Lisada tuleb ka järgmine tekst:

[...]

Lõualuu osteonekroos

On esinenud (lõualuu) osteonekroosi, valdavalt vähiga patsientidel, keda raviti ravimitega, mis inhibeerivad luu resorptsiooni nagu <toote nimi> (vt lõik 4.4). Paljud neist patsientidest said ka keemiaravi ja kortikosteroide ning neil oli paikse infektsiooni, sealhulgas osteomüeliidi, tunnuseid. Enamik juhtumeid tekkis vähiga patsientidel pärast hamba väljatõmbamist või muid hambaoperatsioone.

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne <toote nimi> saamist

[...]

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne <toote nimi> saamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esineb või on esinenud lõualuu valu, turset või tuimust, raskustunnet lõualuus või hamba liikumist. Teie arst võib soovitada hammaste läbivaatust, enne kui alustate ravi <toote nimi>‘ga.

- kui teile tehakse hambaravi või on kavas teha hambaoperatsioon, rääkige oma hambaarstile, et teid ravitakse <toote nimi>‘ga, ja teavitage oma arsti hambaravist.

Sellal kui teid ravitakse <toote nimi>‘ga, peaksite säilitama hea suuhügieeni (sealhulgas regulaarselt hambaid pesema) ja hambaid regulaarselt kontrollima.

Kui tekib probleeme suu või hammastega, nagu liikuv hammas, valu või turse, haavandite mitteparanemine või eritis, võtke kohe ühendust oma arsti ja hambaarstiga, kuna need võivad olla lõualuu osteonekroosi tunnused.

Patsientidel, kes saavad keemia- ja/või kiiritusravi, kes võtavad steroide, kellele tehakse hambaoperatsioon, kes ei saa rutiinset hambaravi, kellel on igemehaigus, kes suitsetavad või keda raviti varem bisfosfonaadiga (mõeldud luukahjustuste raviks ja vältimiseks), võib olla suurem lõualuu osteonekroosi tekkimise oht.

[...]

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Valu suus ja/või lõualuus, turse või haavandite mitteparanemine suus või lõualuus, eritis, tuimus või raskustunne lõualuus või liikuivad hambad. Need võivad olla lõualuukahjustuse (osteonekroos) tunnused. Rääkige kohe oma arsti või hambaarstiga, kui selliseid sümptomeid tekib <product name> ravi ajal või pärast ravi lõpetamist.

III lisa
Müügilubade tingimused

Müügilubade tingimused

Liikmesriikide pädevad ametiasutused tagavad (vajaduse korral referentsliikmesriigi koordineerimisel) järgmiste tingimuste täitmise müügiloa hoidjate poolt:

Riski minimeerimise lisameetmed:

Müügiloa hoidja tagab patsiendi meeldetuletuskaardi kasutuselevõtmise kooskõlastatud tekstiga teaduslike järelduste kohta seoses lõualuu osteonekroosiga.

IV lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi jaanuari 2016 koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	12. märts 2016
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	11. mai 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt pamidronaattia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Leukaluun osteonekroosiriskiä koskien on suositeltavaa, että tuotetietoja muutetaan heijastamaan tämänhetkistä tietoa leukaluun osteonekroosista ja riskien minimoinnin optimoimiseksi.

Vaikka leukaluun osteonekroosin riski saattaa olla hyvin lääkettä määräävien lääkäreiden tiedossa, tulee potilaiden keskuudessa lisätä tietoisuutta tästä riskistä. Tästä syystä on perusteltua ottaa käyttöön potilaan muistutuskortti, joka toimii leukaluun osteonekroosin riskin minimoinnin lisätoimenpiteenä. PRAC on hyväksynyt muistutuskortin sanamuodon:

Tämä muistutuskortti sisältää tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa, josta sinun tulee olla tietoinen ennen <tuotenimi> pamidronaatti-injektiohoitoa ja kyseisen hoidon aikana, jota annetaan syöpään liittyvien sairauksien hoitoon

Lääkärisi on suositellut sinulle <tuotenimi> pamidronaatti-injektioita, jotka auttavat estämään luumetastaasien tai luusyöpien aiheuttamia luukomplikaatioita (esim. murtumat) *<ja muihin soveltuviin indikaatioihin, samoja sanamuotoja käyttäen kuin hyväksytyssä pakkausselosteessa>*.

Leukaluun osteonekroosiksi (leukaluun vaurioituminen) kutsuttua sivuvaikutusta on raportoitu *<esiintyvyys tuotetiedoista>* <tuotenimi> pamidronaatti-injektioita syöpään liittyvien sairauksien hoitoon saavilla potilailla. Leukaluun osteonekroosi voi ilmentyä myös hoidon päättymisen jälkeen.

Leukaluun osteonekroosin riskin pienentämiseksi on olemassa varotoimenpiteitä, joita sinun tulisi noudattaa:

Ennen hoidon aloittamista:

- Pyydä lääkäriä kertomaan sinulle leukaluun osteonekroosista ennen hoidon aloittamista.
- Tarkasta lääkäritäsi, onko hammastarkastus suositeltavaa tehdä ennen <tuotenimi> pamidronaattihoidon aloittamista.
- Kerro lääkärille/sairaanhoitajalle (terveydenhoidon ammattilaiselle), jos sinulla on suun tai hampaiden terveyteen liittyviä ongelmia.

Potilailla, joille tehdään hammaskirurgista toimenpidettä (esim. hampaanpoisto), jotka eivät käy säännöllisessä hammashoidossa tai joilla on iensairaus, jotka tupakoivat, jotka saavat erityyppisiä syöpähoitoja tai joita on aiemmin hoidettu bisfosfonaatilla (käytetään luusairauksien hoitoon tai ennaltaehkäisyyn), voi olla suurentunut leukaluun osteonekroosin riski.

Hoidon aikana:

- Sinun tulee huolehtia hyvästä suuhygieniasta, varmistua proteesisi istuvuudesta ja käydä säännöllisesti hammastarkastuksessa.

- Jos sinulle tehdään parhaillaan hampaiden hoitotoimenpidettä tai olet menossa hammaskirurgiseen toimenpiteeseen (esim. hampaan poisto), kerro asiasta lääkärillesi. Kerro myös hammaslääkärillesi, että sinua hoidetaan <tuotenimi> pamidronaatilla.
- Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi ja hammaslääkäriisi, jos suussasi tai hampaissasi ilmenee ongelmia, esim. hampaan löystymistä, kipua tai turvotusta, parantumattomia haavaumia tai märkävuotoa, sillä ne saattavat olla merkki leukaluun osteonekroosista.

Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

Tästä syystä, arvioidut määräajoin julkaistavat turvallisuusraportit huomioiden, PRAC katsoi, että pamidronaattia tai pamidronaattia sisältäviä lääkevalmisteita koskevat muutokset olivat perusteltuja.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Pamidronaattia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että pamidronaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on muuttumaton mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin pamidronaattia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~viivattu yllä~~)

- Kohta 4.2

[...]

Potilaille, joita hoidetaan <tuotenimi>-valmisteella, tulee antaa pakkausseloste ja potilaan muistutuskortti.

- Kohta 4.4

Leukaluun osteonekroosi

Leukaluun osteonekroosin on raportoitu olevan melko harvinainen kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen pamidronaattia saaneilla potilailla.

Hoidon aloittamista tai uuden hoitojakson alkua tulee siirtää myöhemmäksi potilailla, joilla on parantumaton, avoin pehmytkudoksen leesio suussa, paitsi jos kyseessä on lääketieteellinen hätätilanne.

Ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista potilailla, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä, suositellaan hammastarkastusta ja siihen liittyvää ennaltaehkäisevää hammashoitoa sekä henkilökohtaista hyöty-riski-arviointia.

Leukaluun osteonekroosin kehittymisriskiä arvioitaessa tulisi ottaa huomioon seuraavat riskitekijät:

- bisfosfonaatin teho (korkeampitehoisiin yhdisteisiin liittyy korkeampi riski), antotapa (parenteraaliseen antotapaan liittyy korkeampi riski) ja bisfosfonaatin kumulatiivinen annos
- syöpä, oheissairaudet (esim. anemia, koagulopatiat, infektio), tupakointi
- samanaikaiset hoidot: kemoterapia, angiogeneesin estäjät (katso kohta 4.5), pään ja kaulan alueen sädehoito, kortikosteroidit
- aiemmat hammassairaudet, huono suuhygienia, periodontalisairaudet, invasiiviset hammastoimenpiteet (esim. hampaan poisto) ja huonosti istuvat hammasproteesit

Kaikkia potilaita tulisi rohkaista ylläpitämään hyvää suuhygieniaa, käymään säännöllisissä hammastarkastuksissa ja kertomaan välittömästi kaikista suun oireista, kuten hampaan löystymisestä, kivusta ja turvotuksesta sekä parantumattomista haavaumista tai märkävuo-odosta <tuotenimi>-hoidon aikana. Invasiivisia hammastoimenpiteitä tulee hoidon aikana tehdä ainoastaan huolellisen harkinnan jälkeen ja niitä tulisi välttää juuri ennen tai jälkeen pamidronaatin antamisen.

Hammaskirurgia voi pahentaa niiden potilaiden oireita, joille kehittyy leukaluun osteonekroosi. Niitä potilaita varten, jotka tarvitsevat hammastoimenpiteitä, ei ole olemassa tietoa siitä, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeyttäminen leukaluun osteonekroosin riskiä.

Hoitosuunnitelmat niille potilaille, joille kehittyy leukaluun osteonekroosi, tulisi tehdä läheisessä yhteistyössä hoitavan lääkärin sekä leukaluun osteonekroosia hyvin tuntevan hammaslääkärin tai -kirurgin kanssa.

Pamidronaattihoidon tilapäistä keskeyttämistä tulisi harkita, kunnes sairaus paranee ja siihen liittyvät riskitekijät vähentyvät mahdollisuuksien mukaan.

Kohta 4.5

Kun pamidronaattia annetaan samanaikaisesti anti-angiogeenisten lääkevalmisteiden kanssa, on noudatettava huolellisuutta, sillä leukaluun osteonekroosin esiintyvyyden on havaittu lisääntyvän potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti näillä lääkevalmisteilla.

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus tulee lisätä kohtaan Luusto, lihakset ja sidekudos, yleisyytenä tuntematon:

Leukaluun osteonekroosi

Lisäksi tulee lisätä seuraava teksti:

[...]

Leukaluun osteonekroosi

Osteonekroositapauksia (leukaluussa) on raportoitu pääasiassa syöpäpotilailla, joita on hoidettu luun resorptiota estävillä lääkevalmisteilla, kuten <tuotenimi> (katso kohta 4.4). Useita näistä potilaista hoidettiin myös kemoterapialla ja kortikosteroideilla ja heillä esiintyi löydöksiä paikallisista infektioista, osteomyeliitti mukaan lukien. Suurimassa osassa raporteista viitataan syöpäpotilaisiin heille tehtyjen hampaanpoistojen tai muiden suun kirurgisten toimenpiteiden jälkeen.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat valmistetta <tuotenimi>

[...]

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat valmistetta <tuotenimi>:

- jos sinulla on tai on esiintynyt kipua, turvotusta tai tunnottomuutta leuassa, leukasi on tuntunut raskaalta tai hampaasi on löytynyt. Lääkäri voi suositella hammastarkastusta ennen <tuotenimi>-hoidon aloittamista.

- jos sinulle tehdään parhaillaan hampaan hoitotoimenpidettä tai olet menossa hammaskirurgiseen toimenpiteeseen, kerro hammaslääkärillesi, että sinua hoidetaan <tuotenimi>-valmisteella. Kerro lääkärillesi sinulle tehtävästä hampaanhoitotoimenpiteestä.

Kun saat <tuotenimi>-hoitoa, sinun tulee huolehtia hyvästä suuhygieniasta (säännöllinen hampaiden harjaus mukaan lukien) ja käydä säännöllisissä hammastarkastuksissa.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi ja hammaslääkärillesi, jos suussasi tai hampaissasi ilmenee ongelmia, esim. hampaan löystymistä, kipua tai turvotusta tai parantumattomia

haavaumia tai märkävuotoa, sillä ne saattavat olla merkki leukaluun osteonekroosiksi kutsutusta sairaudesta.

Potilailla, joita hoidetaan kemoterapialla ja /tai sädehoidolla, jotka käyttävät steroideja, joille tehdään parhailaan hammaskirurgista toimenpidettä, jotka eivät käy säännöllisessä hammashoidossa, joilla on iensairaus, jotka tupakoivat tai joita on aiemmin hoidettu bisfosfonaatilla (käytetään luusairauksien hoitoon ja ehkäisyyn), voi olla suurentunut leukaluun osteonekroosin riski.

[...]

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Kipu suussa, hampaissa ja /tai leuassa, turvotus tai suun tai leukojen parantumattomat haavaumat, märkävuoto, tunnottomuus tai raskas tunne leuan alueella tai hampaan löystyminen. Nämä voivat olla merkkejä leukaluun vauriosta (osteonekroosi). Kerro lääkärille ja hammaslääkärille välittömästi, jos havaitset tällaisia oireita <tuotenimi>-hoidon aikana tai hoidon päättymisen jälkeen.

Liite III

Myyntilupaan liittyvät ehdot

Myyntilupaan liittyvät ehdot

Jäsenvaltioiden kansalliset toimivaltaiset viranomaiset varmistavat, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi:

Myyntiluvan haltija varmistaa, että potilaan muistutuskortti, joka perustuu leukaluun osteonekroosia koskevien tieteellisten päätelmien hyväksyttyyn tekstiin, otetaan käyttöön.

Liite IV

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous tammikuu 2016
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12. maaliskuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11. toukokuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs des modifications des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux données du PSUR concernant le pamidronate, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

En ce qui concerne le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM), il est recommandé que les informations sur les produits soient revues de manière à refléter les connaissances actuelles sur l'ONM et à optimiser la réduction des risques.

Bien que le risque d'ONM soit bien connu des prescripteurs, il faut accroître la sensibilisation des patients concernant ce risque. Par conséquent, l'introduction d'une carte d'information des patients comme mesure supplémentaire de réduction des risques d'ONM est jugée nécessaire. Les informations présentes dans cette carte patient ont été approuvées par le PRAC :

Pour les affections liées au cancer, la carte patient contient des informations importantes sur la sécurité, dont vous devez avoir connaissance avant et pendant le traitement par pamidronate injectable <nom du produit>.

Votre médecin a recommandé des injections de pamidronate <nom du produit> qui contribueront à prévenir les complications osseuses (ex. fractures) dues à des métastases osseuses, un cancer des os <pour des indications supplémentaires, en utilisant les mêmes données que ceux de la notice >.

Dans le cas des affections liées au cancer, un effet secondaire appelé ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (lésion osseuse de la mâchoire) a été signalé <pour la fréquence voir le RCP > chez des patients recevant du pamidronate injectable <nom du produit>. L'ONM peut également survenir après l'arrêt du traitement.

Afin de réduire le risque de développer une ostéonécrose de la mâchoire, il convient de prendre certaines précautions :

Avant de commencer le traitement :

- Demandez à votre médecin de vous donner des informations sur l'ONM.
Avant de commencer le traitement par pamidronate <nom du produit>, vérifiez avec votre médecin si un examen dentaire est nécessaire.
- Si vous avez des problèmes au niveau de la bouche ou des dents, parlez-en à votre médecin/infirmier (professionnel de santé).

Les patients ayant prévu une intervention dentaire (ex. des extractions de dent), qui ne reçoivent pas de soins dentaires réguliers ou qui présentent une affection de la gencive, qui fument, qui reçoivent différents types de traitement contre le cancer ou qui ont été précédemment traités par des bisphosphonates (utilisé pour traiter ou prévenir des pathologies osseuses) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une ONM.

Pendant le traitement :

- Vous devez avoir une bonne hygiène bucco-dentaire, veiller à ce que votre dentier soit parfaitement adapté et passer des examens dentaires réguliers.

- Si vous êtes en cours de traitement dentaire ou si vous avez prévu une chirurgie dentaire (ex. extractions de dents), informez votre médecin de votre traitement dentaire et votre dentiste que vous êtes traité(e) par pamidronate <nom du produit>.
- Contactez votre médecin et votre dentiste immédiatement si vous présentez n'importe quel problème au niveau de la bouche ou des dents, comme une dent déchaussée, des douleurs ou un gonflement, un ulcère non-cicatrisé ou un écoulement, car cela pourrait être le signe d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Pour plus d'informations, consultez la notice.

Par conséquent, au vu des données présentées dans le(s) PSUR, le PRAC a estimé que des modifications devaient être apportées aux autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du pamidronate.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au pamidronate, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la substance active pamidronate est inchangé sous réserve des modifications proposées du résumé des caractéristiques du produit.

Dans le cadre de l'évaluation du PSUR, le CMDh a conclu que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du pamidronate sont actuellement autorisés en EU ou feront l'objet d'autorisation à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché.

Annexe II

Modifications apportées au Résumé des Caractéristiques du produit et de la notice du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~)

- Rubrique 4.2

[...]

Les patients traités par <nom du produit> doivent recevoir la notice et la carte patient.

- Rubrique 4.4

Ostéonécrose de la mâchoire

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) a été signalée de manière peu fréquente au cours des essais cliniques et après la commercialisation chez des patients traités par pamidronate.

Le début du traitement ou d'un nouveau cycle de traitement doit être retardé chez les patients présentant des lésions des tissus mous non cicatrisées dans la bouche, sauf en cas de situations d'urgence médicale.

Un examen bucco-dentaire comprenant des soins préventifs et une évaluation individuelle du bénéfice / risque sont recommandés avant d'initier un traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque concomitants.

Lors de l'évaluation du risque de développement d'une ONM chez les patients, les facteurs de risque suivants doivent être pris en considération:

- Puissance d'action du bisphosphonate (le risque est plus élevé pour les molécules très puissantes), voie d'administration (risque plus élevé en cas d'administration parentérale) et dose cumulée de bisphosphonate
- Cancer, présence de comorbidités (telles que anémie, coagulopathies, infection), tabagisme
- Traitements concomitants : chimiothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse (voir rubrique 4.5), radiothérapie du cou et de la tête, corticoïdes
- Antécédents d'affection dentaire, mauvaise hygiène bucco-dentaire, affection parodontale, interventions dentaires invasives telles que des extractions dentaires et dentiers mal fixés

Tous les patients doivent être encouragés à avoir une bonne hygiène bucco-dentaire, à faire des bilans dentaires réguliers et à signaler immédiatement tout symptôme tels que la mobilité dentaire, des douleurs ou un gonflement, la non cicatrisation des plaies ou un écoulement au cours du traitement par <nom du produit>. Pendant la durée du traitement, des interventions dentaires invasives doivent être effectuées avec prudence, qu'après un examen approfondi et à distance des injections de pamidronate.

Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonate, les interventions de chirurgie dentaire peuvent exacerber cette ONM.

Pour les patients qui doivent subir une intervention dentaire, il n'existe aucune donnée disponible qui indique que l'interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Une prise en charge des patients qui développent une ONM doit être mise en place en étroite collaboration entre le médecin traitant et un dentiste ou chirurgien stomatologiste ayant l'expertise des ONM.

Une interruption temporaire du traitement par pamidronate doit être considérée jusqu'à résolution complète de l'ONM et si possible jusqu'à l'atténuation des facteurs de risque qui y contribuent.

Rubrique 4.5

Il faut être prudent lors de l'administration de pamidronate avec des médicaments anti-angiogéniques, car une incidence accrue de l'ONM a été observée chez des patients traités simultanément par ces médicaments.

- Rubrique 4.8

La ou les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans le système organe Affections musculo-squelettiques et systémiques avec une fréquence inconnue :

Ostéonécrose de la mâchoire

Le texte suivant doit être ajouté :

[...]

Ostéonécrose de la mâchoire

Des cas d'ostéonécrose (de la mâchoire) ont été rapportés, principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités par des médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse, dont <nom du produit> (voir rubrique 4.4). Une grande partie de ces patients étaient également traités par chimiothérapie et par des corticoïdes, et présentaient des signes d'infection locale, notamment l'ostéomyélite. La majorité des cas rapportés concernent des patients atteints d'un cancer après une extraction dentaire ou autres interventions de chirurgie dentaire.

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir <nom du produit>

[...]

Avertissements et précautions

Avant de recevoir votre traitement par <nom du produit>, informez votre médecin si :

- si vous avez ou avez eu des douleurs, un gonflement ou un engourdissement de la mâchoire, une sensation de lourdeur dans la mâchoire ou une dent déchaussée. Votre médecin peut vous demander de faire un examen dentaire avant de commencer le traitement par <nom du produit>.

- si vous prenez un traitement dentaire ou si vous devez avoir une intervention de chirurgie dentaire, informez votre dentiste que vous êtes traité(e) par <nom du produit> et informez votre médecin de votre traitement dentaire.

Pendant votre traitement par <nom du produit>, vous devez maintenir une bonne hygiène bucca-dentaire (y compris un brossage régulier des dents) et suivre des examens dentaires réguliers.

Contactez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous présentez des problèmes au niveau de votre bouche ou de vos dents comme une dent déchaussée, une douleur ou un gonflement, des plaies ou des sécrétions qui ne cicatrisent pas, car ceux-ci pourraient être des signes d'une ostéonécrose de la mâchoire.

Les patients sous chimiothérapie et/ou radiothérapie, sous stéroïdes, qui subissent une intervention chirurgicale dentaire, qui ne reçoivent pas de soins dentaires réguliers, qui présentent une maladie de la gencive, qui fument ou qui ont été traités dans le passé par un bisphosphonate (pour traiter ou prévenir les troubles osseux) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une ostéonécrose de la mâchoire.

[...]

4. Quels sont les effets secondaires éventuels?

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

- Douleurs au niveau de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, gonflement ou plaies qui ne cicatrisent pas dans la bouche ou la mâchoire, écoulement, engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire, ou déchaussement d'une dent. Ces effets indésirables pourraient être les signes de lésions osseuses de la mâchoire (ostéonécrose). Informez immédiatement votre médecin et votre dentiste si vous présentez l'un de ces symptômes pendant votre traitement par <nom du produit> ou après l'arrêt du traitement.

Annexe III

Conditions des autorisations de mise sur le marché

Conditions des autorisations de mise sur le marché

Les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence le cas échéant, veilleront à ce que les conditions suivantes soient remplies par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché :

Mesures supplémentaires de réduction des risques :

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit veiller à la mise en place de la carte patient qui contient le texte adopté dans les conclusions scientifiques, concernant l'ostéonécrose de la mâchoire.

Annexe IV

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Janvier 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	12 mars 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	11 mai 2016

Dodatak I

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za pamidronat, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na rizik od osteonekroze čeljusti (ONČ), preporučuje se ažuriranje informacija o lijeku kako bi se odrazilo postojeće znanje o ONČ-u i optimizirala minimizacija rizika.

Pored toga, iako je rizik od ONČ-a možda dobro poznat propisivačima, taj rizik potrebno je dodatno osvijestiti kod bolesnika. Stoga, smatra se da je opravdano uvođenje kartice s podsjetnikom za bolesnika kao dodatne mjere minimizacije rizika za ONČ. Tekst kartice s podsjetnikom usuglašen je s PRAC-om:

Ova kartica s podsjetnikom sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja injekcijama lijeka <naziv lijeka> koji sadrži pamidronat za stanja povezana s rakom

Vaš liječnik preporučio je da primete injekcije lijeka <naziv lijeka> koji sadrži pamidronat za sprječavanje komplikacija kosti (npr. prijeloma) koje su uzrokovane metastazama kosti ili rakom kosti <i dodatne indikacije prema potrebi, koristeći isti tekst kao u odobrenoj uputi o lijeku>.

Nuspojava pod nazivom osteonekroza čeljusti (ONČ) (oštećenje kosti u čeljusti) prijavljena je <učestalost iz informacija o lijeku> u bolesnika koji primaju injekcije lijeka <naziv lijeka> koji sadrži pamidronat za stanja povezana s rakom. ONČ se također može pojaviti i nakon prekida liječenja.

Kako bi se smanjio rizik od razvoja osteonekroze čeljusti, morate poduzeti neke mjere opreza:

Prije početka liječenja:

- Zamolite liječnika da vam ispriča o ONČ-u prije početka liječenja.
- Provjerite s liječnikom preporučuje li se stomatološki pregled prije početka liječenja lijekom <naziv lijeka> koji sadrži pamidronat.
- Obavijestite svog liječnika / medicinsku sestru (zdravstvenog djelatnika) ako imate bilo kakvih problema s ustima ili zubima.

Bolesnici podvrgnuti stomatološkom operativnom zahvatu (npr. vađenju zuba), koji ne primaju rutinsku stomatološku skrb ili imaju bolest desni, koji su pušači, koji primaju razne vrste liječenja raka ili koji su prethodno liječeni bisfosfonatom (korištenim za liječenje ili sprječavanje poremećaja kosti) mogu imati visok rizik od razvoja ONČ-a.

Tijekom liječenja:

- Morate održavati dobru oralnu higijenu, paziti da vam zubne proteze pravilno pristaju i obavljati rutinske stomatološke kontrole.
- Ako primete stomatološko liječenje ili ćete se podvrgnuti stomatološkom operativnom zahvatu (npr. vađenju zuba), obavijestite svog liječnika i recite svom stomatologu da se liječite lijekom <naziv lijeka> koji sadrži pamidronat.

- Odmah se obratite svom liječniku i stomatologu ako osjetite bilo kakve probleme s ustima ili zubima kao što je klimanje zuba, bol ili oticanje, ranice koje ne zarastaju ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

Stoga, na temelju podataka predstavljenih u pregledanom PSUR-u/PSUR-evima, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadržavaju pamidronat, opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za pamidronat, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrži/sadrže djelatnu tvar pamidronat nepromijenjen, uz predložene izmjene podataka o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže pamidronat.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka / lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je podcrtan sa podebljanim slovima, izbrisani tekst je ~~preertan~~)

- Dio 4.2

[...]

Bolesnicima koji se liječe lijekom <naziv lijeka> potrebno je dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

- Dio 4.4

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti (ONČ) prijavljena je manje često u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji primaju pamidronat.

U bolesnika s nezacijeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima treba odgoditi početak liječenja ili novi ciklus liječenja, osim u medicinski hitnim situacijama.

Prije liječenja bisfosfonatima u bolesnika s pratećim faktorima rizika preporučuje se stomatološki pregled s odgovarajućim preventivnim stomatološkim zahvatom i individualna procjena koristi i rizika.

Prilikom procjene individualnog rizika od razvoja ONČ-a treba razmotriti sljedeće faktore rizika:

- Potentnost bisfosfonata (veći rizik za spojeve veće potentnosti), put primjene (veći rizik pri parenteralnoj primjeni) i kumulativnu dozu bisfosfonata
- Rak, komorbidna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcije), pušenje
- Istodobne terapije: kemoterapija, inhibitori angiogeneze (vidjeti dio 4.5), radioterapija vrata i glave, kortikosteroidi
- Anamneza stomatološke bolesti, loša oralna higijena, parodontalna bolest, invazivni stomatološki postupci (npr. vađenje zuba) i zubne proteze koje loše prijanjaju

Tijekom liječenja lijekom <naziv lijeka> sve bolesnike treba poticati na održavanje dobre oralne higijene, obavljanje rutinskih stomatoloških kontrola i trenutačno prijavljivanje bilo kojeg oralnog simptoma kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje ili ranice koje ne zarastaju ili iscjedak. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provoditi samo nakon pažljivog razmatranja te ih izbjegavati u vremenskom razdoblju blizu primjene pamidronata.

Za bolesnike koji razviju osteonekrozu čeljusti tijekom liječenja bisfosfonatima, stomatološki operativni zahvat može pogoršati stanje. Za bolesnike kojima je potreban stomatološki zahvat, nema dostupnih podataka koji ukazuju na to smanjuje li prekid liječenja bisfosfonatima rizik od osteonekroze čeljusti.

Plan liječenja bolesnika kod kojih se razvije ONČ mora se postaviti u uskoj suradnji liječnika i stomatologa ili oralnog kirurga stručnjaka za ONČ.

Ako je moguće, potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja pamidronatom sve dok se stanje ne riješi i dok se ne smanje faktori rizika.

Dio 4.5

Savjetuje se oprez kada se pamidronat primjenjuje s antiangiogenim lijekovima, jer je uočen porast incidencije ONČ-a u bolesnika istodobno liječenih tim lijekovima.

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu treba dodati u klasifikaciju organskih sustava Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva s nepoznom učestalošću:

Osteonekroza čeljusti

Pored toga, potrebno je dodati sljedeći tekst:

[...]

Osteonekroza čeljusti

Slučajevi osteonekroze (čeljusti) prijavljeni su, pretežno u bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekovima koji inhibiraju resorpciju kosti, kao što je <naziv lijeka> (vidjeti dio 4.4). Mnogi od tih bolesnika također su primali kemoterapiju i kortikosteroide te su imali znakove lokalne infekcije uključujući osteomijelitis. Većina prijava odnosi se na bolesnike oboljele od raka nakon vađenja zuba ili drugih stomatoloških operativnih zahvata.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <naziv lijeka>

[...]

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite <naziv lijeka>:

- ako imate ili ste imali bol, oticanje ili utrnulost čeljusti, osjećaj težine u čeljusti ili ako vam se klina zub. Liječnik vam može preporučiti stomatološki pregled prije početka liječenja lijekom <naziv lijeka>.

- akoimate stomatološko liječenje ili se trebate podvrgnuti stomatološkom operativnom zahvatu, recite svom stomatologu da se liječite lijekom <naziv lijeka> i obavijestite svog liječnika o stomatološkom liječenju.

Tijekom liječenja lijekom <naziv lijeka>, morate održavati dobru oralnu higijenu (uključujući redovito četkanje zuba) i obavljati rutinske stomatološke kontrole.

Odmah se obratite svom liječniku ili stomatologu ako osjetite bilo kakve probleme s ustima ili zubima kao što je kliranje zuba, bol ili oticanje, ranice koje ne zarastaju ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi stanja koje se naziva osteonekroza čeljusti.

Bolesnici koji su podvrgnuti kemoterapiji i/ili radioterapiji, koji uzimaju steroide, koji su podvrgnuti stomatološkom operativnom zahvatu, koji ne primaju rutinsku stomatološku skrb, koji imaju bolest desni, koji su pušači ili su prethodno liječeni bisfosfonatom (u svrhu

liječenja ili sprječavanja poremećaja kosti) mogu imati veći rizik od razvoja osteonekroze čeljusti.

[...]

4. Moguće nuspojave

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- Bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, oticanje ili ranice koje ne zarastaju u ustima ili čeljusti, iscjedak, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti ili klimanje zuba. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u čeljusti (osteonekroze). Odmah obavijestite svog liječnika i stomatologa ako osjetite takve simptome tijekom liječenja lijekom <naziv lijeka> ili nakon prekida liječenja.

Dodatak III

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nadležna nacionalna tijela, koje koordinira referentna zemlja članica gdje je primjenjivo, osigurat će da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ispunjava sljedeće uvjete:

Dodatne mjere minimizacije rizika:

Nositelj odobrenja će osigurati uvođenje kartice s podsjetnikom za bolesnika na temelju usuglašenog teksta u znanstvenim zaključcima koji se odnose na osteonekrozu čeljusti.

Dodatak IV
Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u siječnju 2016.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. ožujka 2016.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	11. svibnja 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a pamidronátra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az állkapocs oszteonekrózis (osteonecrosis of the jaw, ONJ) kockázatának tekintetében javasolt a kísérőirat módosítása az ONJ-vel kapcsolatos jelenlegi ismeretek tükrözéséhez és a kockázatminimalizálás optimalizálásához.

Továbbá, bár a gyógyszert felíró orvosok számára jól ismert lehet az ONJ kockázata, a betegek esetében is szükség van az adott kockázat további tudatosítására. Ezért az ONJ-vel kapcsolatos további kockázatminimalizálási intézkedésként indokoltnak tekintendő egy betegemlékeztető kártya elkészítése. Az emlékeztető kártya PRAC által elfogadott megszövegezése:

Ez az emlékeztető kártya fontos biztonságossági információkat tartalmaz, amelyekkel tisztában kell lennie a rosszindulatú daganatos megbetegedésekkel összefüggő állapotokban alkalmazott pamidronát <terméknév> injekcióval történő kezelés előtt és közben

Kezelőorvosa pamidronát <terméknév> injekciók alkalmazását javasolta a csontáttétek vagy a csonttrák <és adott esetben további javallatok, az elfogadott beteg tájékoztatóban található megfogalmazás felhasználásával> által okozott csontszövődmények (pl. törés) kialakulásának megelőzése érdekében.

Az állkapocs oszteonekrózisa (ONJ) (állkapocscsont-károsodás) elnevezésű mellékhatásról számoltak be <gyakoriság a kísérőirat alapján> a rosszindulatú daganatos megbetegedésekkel összefüggő állapotokban alkalmazott pamidronát <terméknév> injekciót kapó betegek esetében. A kezelés abbahagyása után is bekövetkezhet az ONJ.

Az állkapocs oszteonekrózis kockázatának csökkentése érdekében meg kell tennie néhány óvintézkedést:

A kezelés megkezdése előtt:

- A kezelés megkezdése előtt kérje meg kezelőorvosát, hogy adjon tájékoztatást Önnek az ONJ-ről.
- A pamidronát <terméknév> gyógyszerrel folytatott kezelés megkezdése előtt beszélje meg orvosával, hogy javasolt-e fogászati vizsgálatot végezni Önnél.
- Tájékoztassa a kezelőorvosát/ápolóját (a gondozását végző egészségügyi szakembert), ha bármilyen száj vagy fogproblémája van.

A szájsebészeti beavatkozáson (pl. foghúzáson) áteső, rendszeres fogászati ellenőrzésen részt nem vevő vagy ínybetegségben szenvedő, dohányos, különböző típusú rosszindulatú daganattal ellátott kezelésekben részesülő vagy a korábban (csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazott) biszfoszfonát kezelésben részesülő betegeknél nagyobb lehet az ONJ kialakulásának veszélye.

A kezelés során:

- Gondoskodjon a jó szájhigiénia fenntartásáról, ellenőrizze, hogy a műfogsora megfelelően illeszkedik-e, és rendszeresen vegyen részt fogászati ellenőrzésen.
- Ha fogászati kezelés alatt, vagy szájsebészeti beavatkozás (pl. foghúzás) előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, és közölje fogorvosával, hogy pamidronát <terméknév> kezelést kap.
- Azonnal keresse fel kezelőorvosát és fogorvosát, ha bármilyen száj- vagy fogproblémát tapasztal, mint például meglazult fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló szájfekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állapotok oszteonekrózisra utaló jelek lehetnek.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

Ezért a PRAC a módosított PSUR-értékelésekben található adatokat figyelembe véve úgy ítélte meg, hogy a pamidronátot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratának a módosítása indokolt volt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

A pamidronátra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a pamidronát 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, pamidronátot tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

- 4.2 pont

[...]

A <terméknév> gyógyszerrel kezelt betegeknek át kell adni a betegtájékoztatót és a betegemlékeztető kártyát.

- 4.4 pont

Állkapocs oszteonekrózis

A pamidronáttal kezelt betegek esetében nem gyakran állkapocs oszteonekrózisról (ONJ) számoltak be a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követő időszakban is.

A kezelés megkezdését vagy egy új kezelési ciklus indítását el kell halasztani azoknál a betegeknél, akiknél nem begyógyult, nyílt lágyszöveti sérülések találhatók a szájüregben, kivéve az orvosi vészhelyzeteket.

Egyidejű kockázati tényezők fennállása esetén ezeknél a betegeknél a biszfoszfonát kezelés megkezdése előtt javasolt a fogászati vizsgálat és a megfelelő megelőző fogászati beavatkozások, valamint az egyéni előny-kockázat értékelés elvégzése.

A következő kockázati tényezőket kell figyelembe venni az ONJ kialakulása kockázatának egyéni szinten történő értékelésekor:

- A biszfoszfonát hatáserősségét (magasabb a kockázata az erősebb hatáserősségű készítményeknek), az alkalmazás módját (magasabb a kockázata a parenterális adagolásnak) és a biszfoszfonát kumulatív dózist
- Daganatos betegség, kísérőbetegségek (anémia, véralvadási zavarok, fertőzés), dohányzás
- Egyidejűleg alkalmazott terápiák: kemoterápia, angiogenezis inhibitorok (lásd 4.5 pont), fejet és a nyakat érintő sugárterápia, kortikoszteroidok
- Kórelőzményben szereplő fogászati betegségek, rossz szájhigiéncia, periodontális betegség, invazív fogászati beavatkozások (pl foghúzás), és rosszul illeszkedő műfogsor

Az összes beteget ösztönözni kell a jó szájhigiéncia fenntartására, a fogászati ellenőrzésen való rendszeres részvételre, a szájjal kapcsolatos tünetek, pl. a fogak meglazulása, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló szájfekélyek vagy váladékozás jelentésére a(z) <terméknév> gyógyszerrel folytatott kezelés során. A kezelés alatt az invazív fogászati beavatkozást csak gondos mérlegelés után szabad elvégezni, és kerülni kell a pamidronát alkalmazásához egészen közeli időszakban történő elvégzését.

Azon betegek esetében, akiknél a biszfoszfonát-kezelés alatt az állkapocs oszteonekrózisa alakul ki, a szájsebészeti beavatkozás állapotromláshoz vezethet. A fogászati beavatkozást igénylő betegek esetében nem állnak rendelkezésre adatok arra vonatkozóan, hogy a biszfoszfonát-kezelés leállítása csökkenti-e az állkapocs oszteonekrózisának kockázatát.

Azon betegek esetében, akiknél ONJ alakul ki, a kezelési tervet a kezelőorvos és az ONJ kezelésében jártas fogorvos vagy szájsebész szoros együttműködésével kell felállítani.

Fontolóra kell venni a pamidronát-kezelés megszakítását az állapot megszűnéséig, és ha lehetséges, a kockázati tényezők csökkenéséig.

4.5 pont

Fokozott elővigyázatosság javasolt, ha a pamidronátot antiangiogén gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, mivel az ONJ előfordulási gyakoriságának növekedését figyelték meg az e gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeknél.

• 4.8 pont

A következő nemkívánatos mellékhatásokkal kell kiegészíteni a Mellékhatások szervrendszer szerinti táblázat A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei részét a gyakoriság nem ismert gyakorisági kategória feltüntetésével:

Állkapocs oszteonekrózis

Továbbá a következő szöveggel kell kiegészíteni:

[...]

Állkapocs oszteonekrózis

Az (állkapocs) oszteonekrózisának eseteiről számoltak be, elsősorban azoknál a rosszindulatú daganatos betegeknél, akiket a csontreszorpciót gátló gyógyszerekkel, mint például <terméknév> gyógyszerrel kezeltek (lásd 4.4 pont). Ezen betegek közül sokan kemoterápiás kezelést és kortikoszteroidokat is kaptak, és helyi fertőzésre utaló tünetek voltak, beleértve az oszteomyelitist. A jelentett esetek legtöbbje foghúzáson, vagy más szájsebészeti beavatkozáson átesett rosszindulatú daganatos betegekre vonatkozott.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) <terméknév> alkalmazása előtt

[...]

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) <terméknév> alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha fájdalom, duzzanat vagy zsibbadás van vagy volt az állkapcsában, vagy nehéznek érzi az állkapcsát vagy meglazult egy fog. A <terméknév> gyógyszerrel folytatott kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa javasolhatja a fogászati vizsgálat elvégzését Önnél.

- ha fogászati kezelés alatt, vagy szájsebészeti beavatkozás előtt áll, közölje fogorvosával, hogy <terméknév> kezelést kap, és értesítse kezelőorvosát fogászati kezeléséről.

A <terméknév> kezelés során jó szájhigiénét kell fenntartania (beleértve a rendszeres fogmosást) és rendszeresen kell fogászati ellenőrzésre járnia.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát és fogorvosát, ha bármilyen száj- vagy fogproblémát tapasztal, mint például meglazult fogak, fájdalom vagy duzzanat, nem gyógyuló szájfekélyek vagy váladékozás, mivel ezek az állkapocs oszteonekrózisa elnevezésű betegségre utaló jelek lehetnek.

A kemoterápiás és/vagy sugárterápiás kezelés alatt álló, szteroidokat szedő, szájsebészeti beavatkozás alatt álló, szokásos fogászati gondozásban nem részesülő vagy ínybetegségekben szenvedő, dohányos, vagy korábban (csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzák) biszfoszfonát kezelésben részesülő betegeknél nagyobb lehet az állkapocs oszteonekrózis kialakulásának veszélye.

[...]

4. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Száj-, fog- és/vagy állkapocsfájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló szájfekélyek a szájüregben vagy az állkapocsban, váladékozás, zsibbadás vagy az állkapocs nehézzé válásának érzése, illetve egy fog meglazulása. Ezek a jelek az állkapocscsont károsodására (oszteonekrózis) utalhatnak. Azonnal értesítse kezelőorvosát és fogorvosát, ha ilyen tüneteket észlel a <terméknév> kezelés során vagy a kezelés leállítása után.

III. melléklet

A forgalomba hozatali engedélyek feltételei

A forgalomba hozatali engedélyek feltételei

A nemzeti illetékes hatóságok a referencia tagállam koordinációja mellett (amennyiben alkalmazandó) biztosítják, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai teljesítik a következő feltételeket:

A kockázat minimalizálására irányuló további intézkedések:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni arról, hogy bevezeti a tudományos következtetések részben az állkapocs oszteonekrózisára vonatkozó elfogadott szöveg alapján megszövegezett beteglékeztető kártyát.

IV. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. január CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. március 12.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. május 11.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir pamidronat eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Með tilliti til hættunnar á beindrep í kjálka er mælt með því að lyfjaupplýsingunum sé breytt í samræmi við núverandi þekkingu á beindrep í kjálka og til að draga sem mest úr hættunni.

Þessu til viðbótar, þó að þeim sem ávísa lyfinu sé kunnugt um hættuna á beindrep í kjálka, er þörf á auknum skilningi sjúklinga á þessari hættu. Þess vegna er litið svo á að réttlætanlegt sé að innleiða minnisþjald fyrir sjúklinginn sem frekari aðgerð til að draga sem mest úr hættunni á beindrep í kjálka. PRAC hefur samþykkt hvernig minnisþjaldið skuli orðað:

Á þessu minnisþjaldi eru mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að kynna þér og hafa í huga meðan á meðferð með pamidronat <heiti lyfs> inndælingum stendur vegna krabbameinstengdra sjúkdóma

Læknirinn hefur mælt með að þú fái pamidronat <heiti lyfs> inndælingar til að hjálpa við að koma í veg fyrir fylgikvilla í beinum (t.d. beinbrot) af völdum meinvarpa eða krabbameins í beinum <og fleiri ábendinga eftir því sem við á, með sama orðalagi og í samþykktum fylgiseðli>.

Tilkynnt hefur verið um aukaverkun sem nefnist beindrep í kjálka (beinskemmdir í kjálka) <algengi sem fram kemur í upplýsingum um lyfið> hjá sjúklingum sem fá pamidronat <heiti lyfs> inndælingar vegna krabbameinstengdra sjúkdóma. Beindrep í kjálka getur líka komið fram eftir að meðferð er hætt.

Til þess að draga úr hættu á því að beindrep í kjálka myndist, eru nokkrar varúðarráðstafanir sem þarf að gera:

Áður en meðferð er hafin:

- Biddu lækninn um að upplýsa þig um beindrep í kjálka áður en meðferðin er hafin.
- Spyrðu lækninn hvort ráðlagt sé að fara í skoðun til tannlæknis áður en þú byrjar meðferðina með pamidronati <heiti lyfs>.
- Láttu lækninn/hjúkrunarfræðing (heilbrigðisstarfsmann) vita ef þú átt við einhver vandamál að stríða í munni eða tönnum.

Sjúklingar sem fara í tannaðgerðir (t.d. að láta draga úr tönnum), þeir sem ekki fá reglulega skoðun hjá tannlækni eða eru með sjúkdóm í tannholdi, eru reykingamenn, fá ólíkar krabbameinsmeðferðir eða hafa áður verið meðhöndlaðir með bisfosfónati (notað við meðhöndlun eða til að koma í veg fyrir beinsjúkdóma) geta verið í meiri hættu á að frá beindrep í kjálka.

Á meðan á meðferð stendur:

- Nauðsynlegt er að viðhalda góðri munnhirðu, gæta þess að gervitennurnar passi vel og fara í reglubundnar skoðanir hjá tannlækni.

- Ef þú ert að gangast undir meðferð á tönnum eða ert að fara í aðgerð á tönnum (t.d. að láta draga úr tönnum), skaltu láta lækinn vita og segja tannlækninum frá því að þú sért að taka pamidronat <heiti lyfs>.
- Hafðu tafarlaust samband við lækni og tannlækni ef þú finnur fyrir einhverjum óþægindum í munni eða tönnum, til dæmis lausar tennur, sársauka eða bólgu, sár sem gróa ekki eða útferð, vegna þess að þetta gætu verið merki um beindrep í kjálka.

Lesið fylgiseðilinn til að fá nánari upplýsingar.

Í ljósi gagna sem fram komu í endurskoðuðu PSUR, telur PRAC að breytingarnar á pamidronati í lyfjum sem innihalda pamidronat hafi verið réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins / markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir pamidronat telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið pamidronat, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda pamidronat og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

- Kafli 4.2

[...]

Sjúklingar sem eru meðhöndlaðir með <heiti lyfs> skulu fá afhentan fylgiseðilinn og minnisgjaldið handa sjúklingum.

- Kafli 4.4

Beindrep í kjálka

Beindrep í kjálka kemur sjaldan fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fá pamidronat og einnig eftir markaðssetningu lyfsins.

Ekki skal hefja meðferð eða nýja meðferðarlotu hjá sjúklingum sem eru með opin sár í mjúkvefjum í munni nema þegar um bráðaveikindi er að ræða.

Mælt er með skoðun hjá tannlækni með viðeigandi fyrirbyggjandi tannlækningum og að áhætta og ávinningur séu metin hjá hverjum og einum áður en meðferð með bisfosfónötum er hafin hjá sjúklingum sem hafa þessa áhættubætti.

Hafa skal í huga eftirfarandi áhættubætti við mat á hættu einstaklings til að frá beindrep í kjálka:

- Virkni bisfosfónats (meira áhætta með efnasamböndum með meiri virkni), lyfjagjöf (meiri áhætta þegar lyfið er gefið framhjá meltingarvegi) og uppsafnaðir skammtar af bisfosfónati
- Krabbamein, fylgikvillar (t.d. blóðleysi, storkukvillar, sýking), reykingar
- Samhliðameðferðir: lyfjameðferð við krabbameini, æðamyndunarhemlar (sjá kafla 4.5), geislameðferð í hálsi og höfði, barksterar
- Saga um tannsjúkdóm, slæma munnhirðu, tannholdssjúkdóm, tannaðgerðir með inngrípi (t.d. draga úr tönn) og gervitennur sem passa illa

Hvetja skal alla sjúklinga til að viðhalda góðri munnhirðu, fara í reglulega skoðun til tannlæknis og tilkynna strax um einkenni frá munni, til dæmis lausar tennur, sársauka, bólgu, sár sem gróa ekki eða útferð meðan á meðferðinni með <heiti lyfs> stendur. Meðan á meðferð stendur skal aðeins gera tannaðgerðir með inngrípi að vel athuguðu máli og forðast þær nálægt lyfjagjöf með pamidronati.

Hjá sjúklingum sem fá beindrep í kjálka á meðan þeir fá meðferð með bisfosfónati getur tannaðgerð valdi versnun sjúkdómsins. Ekki liggja fyrir nein gögn um það hvort hlé á meðferð með bisfosfónati dragi úr líkum á beindrepi í kjálka hjá sjúklingum sem þurfa að fara í tannaðgerð.

Meðferðaráætlun fyrir sjúklinga sem fá beindrep í kjálka þarf að gera í náinni samvinnu meðferðarlæknisins og tannlæknis eða tannskurðlækni með sérþekkingu á beindrepi í kjálka.

Íhuga skal tímabundna stöðvun pamidronatmeðferðar þar til sjúkdómurinn hverfur og dregið hefur úr áhættubáttum sem ýta undir hann þar sem það er hægt.

Kaflí 4.5

Gæta skal varúðar þegar pamidronat er gefið með lyfjum sem hamla æðamyndun, vegna þess að aukin tíðni beindreps í kjálka hefur komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið þessi lyf samhliða.

- Kafl 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við undir líffæraflokkuninni Stoðkerfi og stoðvefur með tíðni ekki þekkt:

Beindrep í kjálka

Auk þess skal bæta við eftirfarandi texta:

[...]

Beindrep í kjálka

Tilkynnt hefur verið um beindrep (í kjálka), aðallega hjá krabbameinssjúklingum sem eru meðhöndlaðir með lyfjum sem hamla uppsogi beina, svo sem <heiti lyfs> (sjá kafla 4.4). Margir þessara sjúklinga fengu einnig lyfjameðferð við krabbameini og barkstera og sýndu merki um staðbundna sýkingu þar með talið bein- og mergbólgu. Meirihluti tilkynnttra tilvika á við krabbameinssjúklinga sem höfðu látið draga úr sér tönn eða farið í aðrar tannaðgerðir.

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota <heiti lyfs>

[...]

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en <heiti lyfs> er notað:

- ef þú ert með eða hefur fundið fyrir sársauka, bólgu eða dofa í kjálka, ef þér finnst að kjálkinn sé þungur eða tönn hefur losnað. Læknirinn gæti mælt með skoðun hjá tannlækni áður en þú færð meðferð með <heiti lyfs>.

- ef þú ert að fara í tannmeðferð eða átt að fara í tannaðgerð, láttu tannlæknum vita að þú sért að taka <heiti lyfs> og segðu læknum frá því að þú hafir verið hjá tannlækni.

Á meðan þú færð meðferð með <heiti lyfs>, skaltu viðhalda góðri munnhirðu (þar með talið að bursta tennurnar reglulega) og fara í reglulega skoðun hjá tannlækni.

Hafðu strax samband við læknum og tannlækni ef þú hefur einhver óþægindi í munni og tönnum, til dæmis lausar tennur, sársauka eða bólgu, sár sem gróa ekki eða útferð, vegna þess að þetta gætu verið merki um sjúkdóm sem nefnist beindrep í kjálka.

Sjúklingar sem gangast undir lyfjameðferð við krabbameini og/eða geislameðferð, sem eru að taka stera, sem eru að fara í tannaðgerð, sem fara ekki reglulega í skoðun hjá tannlækni, sem eru með tannholdssjúkdóm, sem reykja eða hafa áður verið meðhöndlaðir með bisfosfónati (notað til að meðhöndla eða koma í veg fyrir beinsjúkdóma) geta verið í meiri hættu að fá beindrep í kjálka.

[...]

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

-Sársauki í munni, tönnum og/eða kjálka, bólga eða sár sem ekki gróa í munni eða kjálka, útferð, dofi eða þyngslatilfinning í kjálka eða tönn sem hefur losnað. Þetta gætu verið merki um skemmd í kjálkabeini (beindrep). Látið lækninn og tannlækninn tafarlaust vita ef slík einkenni koma fram meðan á meðferð með <heiti lyfs> stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt.

Viðauki III

Forsendur fyrir markaðsleyfunum

Forsendur fyrir markaðsleyfunum

Til þess bær yfirvöld í landinu, undir stjórn umsjónarlands þar sem við á, skulu tryggja að markaðsleyfishafar uppfylli eftirfarandi skilyrði:

Frekari aðgerðir til að draga úr áhættu:

Markaðsleyfishafi skal tryggja að útbúið sé minnisspjald fyrir sjúkling byggt á samþykktum texta í vísindalegum niðurstöðum að því er varðar beindrep í kjálka.

Viðauki IV

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur janúar 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	12. mars 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	11. maí 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della / e
autorizzazione / i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per pamidronato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Riguardo al rischio di osteonecrosi della mandibola (osteonecrosis of the jaw, ONJ), si raccomanda che le informazioni sul prodotto siano revisionate al fine di riflettere l'attuale conoscenza sulla ONJ e ottimizzare la minimizzazione del rischio.

Inoltre, nonostante il rischio di ONJ possa essere noto a coloro che redigono le prescrizioni, per i pazienti è necessaria una maggiore consapevolezza di tale rischio. Pertanto, si ritiene giustificato realizzare una scheda di promemoria per il paziente come ulteriore misura di minimizzazione del rischio di ONJ. La formulazione del testo della scheda di promemoria è stata concordata con il PRAC:

La presente scheda di promemoria contiene importanti informazioni di sicurezza di cui deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con iniezioni di pamidronato <denominazione del prodotto> per patologie correlate al cancro

Il Suo medico ha raccomandato che riceva iniezioni di pamidronato <denominazione del prodotto> per aiutare a prevenire le complicazioni ossee (ad es. fratture) causate da metastasi ossee o tumori ossei <e indicazioni ulteriori, ove appropriato, usando la stessa formulazione presente nel foglio illustrativo approvato>.

È stato segnalato un effetto collaterale chiamato osteonecrosi della mandibola (ONJ) (danno osseo nella mandibola) <frequenza dalle informazioni del prodotto> in pazienti che ricevono iniezioni di pamidronato <denominazione del prodotto> per patologie correlate al cancro. L'ONJ può manifestarsi anche dopo l'interruzione del trattamento.

Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola, deve prendere alcune precauzioni:

Prima di iniziare il trattamento:

- Chieda al Suo medico di informarla sull'ONJ prima di iniziare il trattamento.
- Verifichi con il Suo medico se è consigliabile sottoporsi a un esame odontoiatrico prima di iniziare il trattamento con pamidronato <denominazione del prodotto>.
- Se ha dei problemi con la bocca o con i denti, ne informi il Suo medico/infermiere (professionista sanitario).

I pazienti che si sottopongono a un intervento di chirurgia odontoiatrica (ad es. estrazioni di denti), che non ricevono cure odontoiatriche di routine o che presentano gengiviti, sono fumatori, assumono diversi tipi di trattamenti antitumorali o sono stati precedentemente trattati con un bifosfonato (usato per trattare o prevenire disturbi ossei) possono correre un rischio maggiore di sviluppare ONJ.

Durante il trattamento:

- Deve mantenere una buona igiene orale, assicurarsi che le protesi dentarie siano fissate perfettamente e sottoporsi a controlli dentistici di routine.

- Se segue un trattamento odontoiatrico o prevede di sottoporsi a un intervento di chirurgia odontoiatrica (ad es. estrazioni di denti), ne informi il Suo medico e comunichi al dentista che è in trattamento con pamidronato <denominazione del prodotto>.
- Contatti immediatamente il Suo medico e il dentista se manifesta eventuali problemi con la bocca o i denti, come denti instabili, dolore o gonfiore, mancata cicatrizzazione di piaghe o secrezione, in quanto potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola.

Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

Pertanto, considerando i dati presentati nel/i PSUR revisionato/i, il PRAC ha considerato giustificate le modifiche al pamidronato dei prodotti medicinali contenenti pamidronato.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della / e autorizzazione / i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su pamidronato il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i il principio attivo pamidronato sia invariato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che la/le autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debba/debbero essere modificata/e. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti pamidronato, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificate di conseguenza.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del/i medicinale/i autorizzato/i a
livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

- Paragrafo 4.2

[...]

I pazienti trattati con <denominazione del prodotto> devono ricevere il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente.

- Paragrafo 4.4

Osteonecrosi della mandibola

L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è stata segnalata con frequenza non comune nelle sperimentazioni cliniche e dopo l'immissione in commercio nei pazienti che ricevono pamidronato.

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento deve essere ritardato nei pazienti con lesioni buccali aperte del tessuto molle non cicatrizzate ad eccezione delle situazioni di emergenza medica.

Si raccomanda un esame dentistico con idonea odontoiatria preventiva e una valutazione del rapporto beneficio / rischio individuale prima del trattamento con bifosfonati in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un individuo di sviluppare ONJ:

- Potenza del bifosfonato (rischio maggiore per composti altamente potenti), via di somministrazione (rischio maggiore per somministrazione parenterale) e dose cumulativa di bifosfonato
- Cancro, condizioni di co-morbilità (ad es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi (vedere paragrafo 4.5), radioterapia al collo e alla testa, corticosteroidi
- Anamnesi di malattia odontoiatrica, scarsa igiene orale, malattia parodontale, procedure odontoiatriche invasive (ad es. estrazioni di denti) e protesi dentarie male adattate

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, sottoporsi a controlli dentistici di routine e segnalare immediatamente qualsiasi sintomo orale, come mobilità dentale, dolore o rigonfiamento o mancata cicatrizzazione di piaghe o secrezione durante il trattamento con <denominazione del prodotto>. Durante il trattamento, le procedure odontoiatriche invasive devono essere effettuate solo dopo attenta valutazione ed essere evitate in prossimità della somministrazione di pamidronato.

Nel caso dei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola mentre ricevono la terapia con bifosfonato, un intervento di chirurgia odontoiatrica può esacerbare la condizione. Per i pazienti che richiedono procedure odontoiatriche, non esistono dati disponibili che suggeriscano che l'interruzione del trattamento con bifosfonato riduce il rischio di osteonecrosi della mandibola.

Il piano di gestione per i pazienti che sviluppano ONJ deve essere impostato in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o chirurgo orale con esperienza in ONJ.

Finché la condizione non si risolve e i fattori di rischio che vi concorrono non sono mitigati, ove possibile, l'interruzione temporanea del trattamento con pamidronato deve essere presa in considerazione.

Paragrafo 4.5

Si consiglia di fare attenzione quando pamidronato viene somministrato con medicinali anti-angiogenici, in quanto si è osservato un aumento dell'incidenza di ONJ nei pazienti trattati contemporaneamente con questi medicinali.

• Paragrafo 4.8

La/e seguente/i reazione/i avversa/e deve/ono essere aggiunta/e nella Classificazione per Sistemi e Organi (SOC) "Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" con una frequenza non nota:

Osteonecrosi della mandibola

Inoltre deve essere aggiunto il seguente testo:

[...]

Osteonecrosi della mandibola

Casi di osteonecrosi (della mandibola) sono stati segnalati prevalentemente nei pazienti oncologici trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come <denominazione del prodotto> (vedere paragrafo 4.4). Molti di questi pazienti inoltre ricevevano chemioterapia e corticosteroidi e presentavano segni di infezione locale inclusa osteomielite. La maggior parte delle segnalazioni si riferisce a pazienti oncologici che hanno subito estrazioni di denti o altri interventi di chirurgia odontoiatrica.

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di ricevere <denominazione del prodotto>

[...]

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di ricevere <denominazione del prodotto>:

- se ha o ha avuto dolore, gonfiore o intorpidimento della mandibola, una sensazione di pesantezza alla mandibola o instabilità di un dente. Il Suo medico può consigliare un esame odontoiatrico prima di iniziare il trattamento con <denominazione del prodotto>.

- se segue un trattamento odontoiatrico o ha in programma di sottoporre a un intervento di chirurgia odontoiatrica, informi il Suo dentista che è in trattamento con <denominazione del prodotto> e informi il Suo medico del trattamento odontoiatrico.

Mentre segue un trattamento con <denominazione del prodotto>, deve mantenere una buona igiene orale (incluso spazzolare i denti regolarmente) e sottoporsi a controlli dentistici di routine.

Contatti immediatamente il Suo medico e il Suo dentista se manifesta eventuali problemi con la bocca o i denti, come denti instabili, dolore o gonfiore, mancata cicatrizzazione di piaghe o secrezione, in quanto potrebbero essere segni di una patologia chiamata osteonecrosi della mandibola.

I pazienti che si sottopongono a chemioterapia e/o radioterapia, che assumono steroidi, che si sottopongono a un intervento di chirurgia odontoiatrica, che non ricevono cure odontoiatriche di routine, che hanno gengiviti, che sono fumatori, o che sono stati precedentemente trattati con un bifosfonato (usato per trattare o prevenire disturbi ossei) possono correre un rischio maggiore di sviluppare osteonecrosi della mandibola.

[...]

4. Possibili effetti indesiderati

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Dolore alla bocca, ai denti e/o alla mandibola, gonfiore o mancata cicatrizzazione di piaghe all'interno della bocca o della mandibola, secrezione, intorpidimento o una sensazione di pesantezza nella mandibola o instabilità di un dente. Questi potrebbero essere segni di danno osseo a carico della mandibola (osteonecrosi). Si rivolga immediatamente al Suo medico e al dentista se manifesta tali sintomi mentre viene trattato con <denominazione del prodotto> o dopo l'interruzione del trattamento.

Allegato III

**Condizioni per il rilascio della / e autorizzazione / i all'immissione in
commercio**

Condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Le Autorità competenti nazionali, coordinate dallo Stato membro di riferimento, ove pertinente, assicureranno che le seguenti condizioni siano soddisfatte dai Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicurerà che sia realizzata una scheda di promemoria per il paziente basata sul testo concordato nelle conclusioni scientifiche riguardante l'osteonecrosi della mandibola.

Allegato IV

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	12 marzo 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11 maggio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto pamidronato periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgiant į žandikaulio osteonekrozės (ŽON) riziką rekomenduojama, kad informacija apie preparatą būtų pataisyta bei atitiktų esamas žinias apie ŽON ir rizika būtų optimaliai sumažinta iki minimumo.

Be to, nors skiriantiesiems vaistinį preparatą ŽON rizika gali būti gerai žinoma, apie ją reikia papildomai informuoti pacientus. Taigi, manoma, kad būtina parengti pacientui priminimo kortelę, kaip papildomą ŽON rizikos sumažinimo priemonę. Su PRAC suderintas priminimo kortelės tekstas:

Šioje priminimo kortelėje pateikta svarbios saugumo informacijos, kurią Jums būtina žinoti prieš taikant gydymą pamidronato <preparato pavadinimas> injekcijomis nuo su vėžiu susijusių būklių, ir šio gydymo metu.

Jūsų gydytojas rekomendavo Jums vartoti pamidronato <preparato pavadinimas> injekcijas, kad užkirsti kelią kaulų komplikacijoms (pvz., lūžiams), kurias sukelia metastazės į kaulus arba kaulų vėžys <įrašykite reikiamų papildomų indikacijų, vartodami patvirtintame pakuotės lapelyje pateiktą tekstą>.

Buvo pranešta apie šalutinį poveikį, vadinamą žandikaulio osteonekroze (ŽON) (kaulo pažeidimą žandikaulyje), pacientams, vartojantiems pamidronato <preparato pavadinimas> injekcijas nuo su vėžiu susijusių būklių <dažnis iš informacijos apie preparatą>. ŽON taip pat gali pasireikšti baigus gydymą.

Tam, kad sumažinti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo riziką, turite imtis toliau nurodytų atsargumo priemonių.

Prieš pradedant gydymą:

- Paprašykite gydytojo paaiškinti apie ŽON prieš pradedant gydymą.
- Pasiteiraukite gydytojo, ar prieš pradedant gydymą pamidronatu <preparato pavadinimas> rekomenduojama atlikti dantų patikrinimą.
- Pasakykite gydytojui ar slaugytojui (sveikatos priežiūros specialistui), jeigu Jums yra kokių nors burnos ar dantų negalavimų.

Didesnė ŽON išsivystymo rizika yra pacientams, kuriems atliekamos dantų chirurginės operacijos (pvz., traukiami dantys), kurie netaiko įprastinės dantų priežiūros arba serga dantenų liga, rūko, kuriems taikomi skirtingi vėžio gydymo būdai arba kurie anksčiau gydyti bisfosfonatu (vartojamu kaulų sutrikimams gydyti arba jų prevencijai).

Gydymo metu:

- Turite palaikyti tinkamą burnos higieną, užtikrinti, kad dantų protezai gerai priglustų, ir reguliariai tikrintis dantis.

- Jeigu Jums taisomi dantys arba numatyta chirurginė dantų procedūra (pvz., danties traukimas), informuokite gydytoją ir pasakykite odontologui, kad esate gydomi pamidronatu <preparato pavadinimas>.
- Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ir odontologą, jeigu patiriate kokių nors burnos ir dantų negalavimų, pvz., ima klibėti dantys, juntate skausmą ar patinimą, negyja žaizdos arba iš jų išsiskiria išskyrių, nes tai gali būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

Daugiau informacijos skaitykite pakuotės lapelyje.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūrėtame (-uose) PASP pateiktus duomenis, PRAC laikosi nuomonės, kad būtina pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pamidronato, informaciją.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl pamidronato, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių), kurių sudėtyje yra veikliosios medžiagos pamidronato, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra pamidronato, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

- 4.2 skyrius

[...]

Pacientams, gydomiems <preparato pavadinimas>, turi būti įteiktas pakuotės lapelis ir paciento priminimo kortelė.

- 4.4 skyrius

Žandikaulio osteonekrozė

Klinikinių tyrimų metu ir vaistui esant rinkoje nedažnai gauta pranešimų apie žandikaulio osteonekrozę (ŽON) pamidronato vartojusiems pacientams.

Pacientams, kuriems yra neužgijusių atvirų minkštųjų audinių žaizdų burnoje, gydymo pradžia arba naujas gydymo kursas turi būti atidėtas, išskyrus skubios medicininės pagalbos atvejus.

Prieš gydant bisfosfonatais pacientus, kuriems yra kitų rizikos veiksnių, rekomenduojama atlikti dantų patikrinimą, atitinkamas prevencines odontologines procedūras ir individualų naudos bei rizikos įvertinimą.

Vertinant ŽON išsivystymo riziką asmeniui, reikia atsižvelgti į šiuos rizikos veiksnius:

- bisfosfonato stiprumą (didesnė riziką kelia stipresni junginiai), vartojimo būdą (didesnę riziką kelia parenterinis vartojimas) ir bendrą bisfosfonato dozę;
- vėžį, gretutines būkles (pvz., anemiją, koaguliopatijas, infekciją), rūkymą;
- kartu taikomą gydymą: chemoterapiją, angiogenezės inhibitorius (žr. 4.5 skyrių), kaklo ir galvos radioterapiją, kortikosteroidų vartojimą;
- dantų ligas, prastą burnos higieną, periodonto ligą, invazines odontologines procedūras (pvz., dantų traukimą) ir blogai besilaikančius dantų protezus.

Visi pacientai turi būti skatinami gydymo <preparato pavadinimas> metu laikytis tinkamos burnos higienos, reguliariai tikrintis dantis ir nedelsiant pranešti apie bet kokius burnos simptomus, pvz., dantų klibėjimą, skausmą ar patinimą, žaizdų negijimą arba išskyras. Gydymo metu invazinės odontologinės procedūros turi būti atliekamos tik stropiai apsvarsčius ir reikia vengti jas atlikti panašiu metu, kada vartojamas pamidronatas. Jeigu bisfosfonatu gydomiems pacientams išsivysto žandikaulio osteonekrozė, odontologinė chirurginė procedūra gali pabloginti būklę. Ar gydymo bisfosfonatu nutraukimas sumažina žandikaulio osteonekrozės riziką pacientams, kuriems reikalingos odontologinės procedūros, duomenų nėra.

Pacientu, kuriems išsivysto ŽON, gydymo planas turi būti parengtas glaudžiai bendradarbiaujant gydančiajam gydytojui ir odontologui arba burnos chirurgui, turinčiam ŽON patirties.

Reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą pamidronatu, kol negalavimas praeis ir, kur įmanoma, bus sumažinti sunkinantys rizikos veiksniai.

4.5 skyrius

Reikia laikytis atsargumo pamidronato vartojant kartu su antiangiogeniniais vaistiniais preparatais, nes pastebėtas ŽON dažnumo padidėjimas pacientams, kartu gydytiems šiais vaistiniais preparatais.

- 4.8 skyrius

Į organų sistemos klasę (OSK) „Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai“ turi būti įtraukta ši(os) nepageidaujama (-os) reakcija (-os), priskiriant dažnumą „nežinomas“:

Žandikaulio osteonekrozė

Turi būti papildomai įrašytas šis tekstas:

[...]

Žandikaulio osteonekrozė

Gauta pranešimų apie (žandikaulio) osteonekrozės atvejus, daugiausia vėžiu sergantiems pacientams, gydytiems kaulų rezorbcija slopinančiais vaistiniais preparatais, pvz., <preparato pavadinimas> (žr. 4.4 skyrių). Daugeliui šių pacientų taip pat buvo taikoma chemoterapija bei gydymas kortikosteroidais ir jiems buvo lokals infekcijos, pvz., osteomielito, požymių. Daugumoje pranešimų minimi vėžiu sergantys pacientai po dantu traukimo ar kitų odontologinių chirurginių procedūrų.

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant <preparato pavadinimas>

[...]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytojų prieš pradėdami vartoti <preparato pavadinimas>:

- jeigu Jums skauda ar skaudėjo žandikauli, jis buvo ar yra patinęs ar nutirpęs, jaučiate sunkumą žandikaulyje arba ėmė klibėti dantis. Gydytojas gali rekomenduoti prieš gydymą <preparato pavadinimas> pasitikrinti dantis.

- jeigu Jums gydomi dantys arba numatyta chirurginė dantų operacija, pasakykite odontologui, kad esate gydomi <preparato pavadinimas>, ir informuokite savo gydytoją apie dantų gydymą.

Gydymo <preparato pavadinimas> metu turite laikytis tinkamos burnos higienos (įskaitant reguliarių dantų valymą) ir reguliariai tikrintis dantis.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ir odontologą, jeigu patiriate kokių nors burnos ir dantų negalavimų, pvz., ima klibėti dantys, juntate skausmą ar patinimą, negyja žaizdos arba iš jų išsiskiria išskyry, nes tai gali būti ligos, vadinamos žandikaulio osteonekroze, požymiai.

Didesnė žandikaulio osteonekrozės išsivystymo rizika yra pacientams, kuriems atliekama chemoterapija ir (arba) radioterapija, kurie vartoja steroidų, kuriems atliekamos dantų chirurginės procedūros, kurie netaiko įprastinės dantų priežiūros, serga dantenu liga, rūko arba kurie anksčiau gydyti bisfosfonatu (vartojamu kaulų sutrikimams gydyti arba jų prevencijai).

[...]

4. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, tinimas arba negyjančios burnos ar žandikaulio žaizdos, išskyros, žandikaulio nutirpimo ar sunkumo pojūtis žandikaulyje arba danties klibėjimas. Tai gali būti kaulo pažeidimo žandikaulyje (osteonekrozės) požymiai. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui ir odontologui, jeigu patiriate tokių simptomų gydymo <preparato pavadinimas> metu arba po jo baigimo.

III priedas

Registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos

Registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos

Šalies kompetentingos institucijos, kai reikia koordinuojamos atsakingos valstybės narės, turi užtikrinti, kad registruotojai laikytųsi toliau nurodytų sąlygų.

Papildomos rizikos mažinimo priemonės:

Registruotojas turi užtikrinti, kad pacientui būtų parengta priminimo kortelė, skirta žandikaulio osteonekrozei, kurios tekstas suderintas mokslinėse išvadose.

IV priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. sausio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. kovo 12 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. gegužės 11 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par pamidronāta periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Saistībā ar žokļa osteonekrozes (ŽON) risku ir ieteikta zāļu informācijas pārskatīšana, lai zāļu informācija atspoguļotu šī brīža zināšanas par ŽON un tādējādi sekmētu riska mazināšanu.

Lai arī ŽON risks var būt labi zināms zāļu izrakstītājam, pacientiem ir nepieciešama papildu informācija par šādu risku. Pamatojoties uz to, tika nolemts ieviest pacienta atgādinājuma kartīti kā papildu pasākumu ŽON riska mazināšanai. Atgādinājuma kartītes teksts ir saskaņots ar *PRAC*.

Šī atgādinājuma kartīte satur svarīgu informāciju par drošumu, kura Jums jāzina, pirms uzsākat ar vēzi saistītu stāvokļu ārstēšanu ar pamidronāta <zāļu nosaukums> injekcijām, kā arī ārstēšanās laikā.

Jūsu ārsts ir Jums ieteicis pamidronāta <zāļu nosaukums> injekcijas, lai novērstu ar kauliem saistītas komplikācijas (piemēram, lūzumus), ko izraisījušas metastāzes kaulos vai kaulu vēzis <un citas atbilstošas indikācijas, lietojot to pašu tekstu, kas ir apstiprinātajā lietošanas instrukcijā>.

<Produkta informācijā lietotais sastopamības biežums> pacientiem, kuri lieto pamidronāta <zāļu nosaukums> injekcijas ar vēzi saistītu stāvokļu ārstēšanai, ir ziņots par blakusparādību, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (žokļa kaula bojājums). ŽON var parādīties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Lai mazinātu žokļa osteonekrozes rašanās risku, Jums vajadzētu ievērot dažus piesardzības pasākumus.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas:

- lūdziet, lai ārsts Jums pastāsta par ŽON, pirms uzsākat ārstēšanu;
- kopā ar ārstu pārliecinieties, vai ir nepieciešama zobu pārbaude pirms ārstēšanās ar pamidronātu <zāļu nosaukums> uzsākšanas;
- pastāstiet savam ārstam/medmāsai (veselības aprūpes speciālistam), ja Jums ir jebkādas mutes dobuma vai zobu problēmas.

Lielāks ŽON rašanās risks ir pacientiem, kuriem tiek veiktas zobu ķirurģiskas manipulācijas (piemēram, zoba izraušana), kuri neveic regulāru mutes dobuma higiēnu vai kuriem ir smaganu slimība, kuri ir smēķētāji, kuri saņem dažāda veida vēža ārstēšanu vai kuri iepriekš ir ārstēti ar bisfosfonātiem (lieto, lai ārstētu vai novērstu kaulu bojājumus).

Ārstēšanas laikā:

- jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna, jāpārliecinās, ka zobu protēzes pieguļ pareizi, un jāveic regulāras zobu pārbaudes;

- ja Jums tiek veikta zobu ārstēšana vai plānojat veikt zobu ķirurģiskas manipulācijas (piemēram, zoba izraušanu), informējiet savu ārstu un pastāstiet zobārstam, ka Jūs tiekat ārstēts ar pamidronātu <zāļu nosaukums>;
- nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja novērojat jebkādas problēmas mutes dobumā vai zobiem, piemēram, zoba kustēšanos, sāpes vai pietūkumu, nedzīstošas čūlas vai izdalījumus, jo tās var būt žokļa osteonekrozes pazīmes.

Izlasiet lietošanas instrukciju, lai iegūtu vairāk informācijas.

Tādēļ, ņemot vērā pārskatītajā PADZ ietvertos datus, PRAC uzskata, ka ir pamatotas izmaiņas pamidronāta un zāļu, kas satur pamidronātu, informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pamidronātu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu pamidronātu, nav mainīts, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur pamidronātu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un izcelts, dzēstais teksts pārsvītrots)

- 4.2. apakšpunkts

[...]

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar <zāļu nosaukums>, jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

- 4.4. apakšpunkts

Žokļa osteonekroze

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā retāk ziņots par žokļa osteonekrozi (ŽON) pacientiem, kuri saņēmuši pamidronātu.

Pacientiem, kuriem mutē ir neizārstēti valēji mīksto audu bojājumi, ārstēšanas uzsākšana vai jauna ārstēšanas kursa uzsākšana ir jāatliek, izņemot neatliekamas medicīniskas situācijas.

Pacientiem ar vienlaikus esošiem riska faktoriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar bisfosfonātiem ir ieteicama zobu izmeklēšana ar piemērotu profilaktisku zobu sanācību un individuāla ieguvuma-riska izvērtēšana.

Tālāk minētie riska faktori jāņem vērā, izvērtējot individuālo ŽON rašanās risku:

- **bisfosfonātu devu lielums (pie lielākām preparāta devām ir lielāks risks), ievadišanas veids (lietojot parenterāli, ir lielāks risks) un kumulatīvā bisfosfonātu deva;**
- **vēzis, blakusslimības (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;**
- **vienlaicīga terapija: ķīmijterapija, angioģenēzes inhibitori (skatīt 4.5. apakšpunktu), staru terapija galvai un kaklam, kortikosteroīdi;**
- **zobu slimības anamnēze, nepietiekama mutes dobuma higiēna, periodontāla slimība, invazīvas zobu procedūras (piemēram, zoba izraušana) un nepietiekami piegulošas zobu protēzes.**

Ārstēšanas ar <zāļu nosaukums> laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes un nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai pietūkumu, nedzīstošām čūlām vai izdalījumiem. Ārstēšanas laikā invazīvas zobu procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas un no tām jāizvairās, ja drīzumā tiek plānota pamidronāta lietošana.

Pacientiem, kuriem bisfosfonātu terapijas laikā ir izveidojusies žokļa osteonekroze, zobu ķirurģiskas manipulācijas var paasināt stāvokli. Nav pieejama informācija, lai izlemtu, vai ārstēšanas ar bisfosfonātiem pārtraukšana samazina žokļa osteonekrozes attīstības risku pacientiem, kuriem jāveic dentālas procedūras.

Ārstēšanas plāns pacientiem, kuriem izveidojies ŽON, jā sastāda, cieši sadarbojoties ārstējošajam terapeitam un zobārstam vai zobu ķirurgam ar pieredzi ŽON ārstēšanā.

Jāapsver pagaidu ārstēšanas ar pamidronātu pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un slimību veicinošie riska faktori ir pēc iespējas mazināti.

4.5. apakšpunkts

Jāievēro piesardzība, ja pamidronātu lieto kopā ar anti-angioģenām zālēm, jo ŽON rašanās ir biežāk novērota pacientiem, kuri vienlaicīgi ārstēti ar šīm zālēm.

• 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmas klasifikācijas sadaļā „Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi” ar biežumu „Nav zināmi” jāpievieno šādas blakusparādības:

Žokļa osteonekroze

Papildus jāpievieno šāds teksts:

[...]

Žokļa osteonekroze

Ir zinots par (žokļa) osteonekrozes gadījumiem pārsvarā vēža slimniekiem, kuri ārstēti ar zālēm, kas nomāc kaulu resorbciju, piemēram, <zāļu nosaukums> (skatīt 4.4. apakšpunktu). Daudzi šie slimnieki tika ārstēti arī ar ķīmijterapiju un kortikosteroīdiem, un viņiem bija lokālas infekcijas, tostarp osteomielīta pazīmes. Lielākā daļa ziņojumu attiecas uz vēža slimniekiem pēc zoba izraušanas vai citām zobu ķirurģiskām manipulācijām.

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

[...]

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms <zāļu nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijušas sāpes, pietūkums vai nejutīgums žoklī, smaguma sajūta žoklī vai arī zobu kustīgums. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar <zāļu nosaukums> Jūsu ārsts var ieteikt Jums veikt zobu pārbaudi;

- ja Jums tiek veikta zobu ārstēšana vai plānojat veikt zobu ķirurģiskas manipulācijas, pastāstiet savam zobārstam, ka Jūs tiekat ārstēts ar <zāļu nosaukums> un informējiet savu ārstu par zobu ārstēšanu.

Ārstēšanās ar <zāļu nosaukums> laikā Jums jānodrošina laba mutes dobuma higiēna (ieskaitot regulāru zobu tīrīšanu) un jāveic regulāras zobu pārbaudes.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu un zobārstu, ja novērojat jebkādas mutes dobuma vai zobu problēmas, piemēram, zoba kustēšanos, sāpes vai pietūkumu, nedzīstošas čūlas vai izdalījumus, jo tās var būt pazīmes stāvoklim, ko dēvē par žokļa osteonekrozi.

Lielāks žokļa osteonekrozes rašanās risks ir pacientiem, kuriem tiek veikta ķīmijterapija un/vai staru terapija, kuri lieto steroīdus, kuriem tiek veikta zobu ķirurģiska ārstēšana, kuri

neveic regulāru mutes dobuma higiēnu, kuriem ir smaganu slimība, kuri ir smēķētāji vai kuri iepriekš ir ārstēti ar bisfosfonātiem (lieto, lai ārstētu vai novērstu kaulu bojājumus).

[...]

4. Iespējamās blakusparādības

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Sāpes mutē, zobu sāpes un/vai sāpes žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutes dobumā vai žoklī, izdalījumi, nejūtīgums vai smaguma sajūta žoklī vai zobu kustīgums. Šīs pazīmes var liecināt par žokļa kaula bojājumiem (osteonekrozi). Ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem ārstēšanās ar <zāļu nosaukums> laikā vai pēc tās pārtraukšanas, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un zobārstu.

III pielikums
Reģistrācijas nosacījumi

Reģistrācijas nosacījumi

Valsts kompetentajām iestādēm, ko atsevišķos gadījumos koordinē attiecīgā dalībvalsts, jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks izpilda tālāk norādītos nosacījumus:

Papildu riska mazināšanas pasākumi:

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka tiek ieviesta pacienta atgādinājuma kartīte par žokļa osteonekrozi atbilstoši zinātnisko secinājumu apstiprinātajam tekstam.

IV pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada janvārī <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 12. marts
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 11. maijs

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal pamidronate, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fir-rigward tar-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq (osteonecrosis of the jaw, ONJ), huwa rrakkomandat li l-informazzjoni dwar il-prodott tiġi riveduta sabiex tirrifletti l-għarfien attwali dwar l-ONJ u sabiex jiġi ottimizzat il-minimizzazzjoni tar-riskju.

Barra minn hekk, għalkemm ir-riskju għal ONJ jista' jkun magħruf sew għal dawk it-tobba li jagħtuh b'riċetta, hemm bżonn ta' aktar għarfien fuq tali riskju għall-pazjenti. Għaldaqstant, huwa kkunsidrat importanti ħafna li tiġi implimentata kard ta' tfakkira għall-pazjent bħala miżura ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali għal ONJ. Il-formolazzjoni tal-kliem għall-kard tat-tfakkira sar qbil fuqha mill-PRAC:

Din il-kard ta' tfakkira fiha informazzjoni importanti dwar is-sikurezza li inti jeħtieġ li tkun konxju tagħha qabel u waqt il-kura b'injezzjonijiet ta' <isem tal-prodott> pamidronate għal kondizzjonijiet relatati mal-kanċer

It-tabib tiegħek irrakkomanda li int tircievi injezzjonijiet ta' <isem tal-prodott> pamidronate biex tgħin tipprevjeni kumplikazzjonijiet tal-għadam (eż. ksur) ikkawżati minn metastazi tal-għadam, jew kanċer tal-għadam <u indikazzjonijiet addizzjonali kif xieraq, bl-użu tal-istess kliem bħal dak fil-fuljett ta' tagħrif approvat>.

Effett sekondarju msejjaħ osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) (ħsara tal-għadam fix-xedaq) ġie rrapportat <frekwenza minn informazzjoni dwar il-prodott> f'pazjenti li jircievu injezzjonijiet ta' <isem tal-prodott> pamidronate għal kondizzjonijiet relatati mal-kanċer. ONJ tista' sseħħ ukoll wara l-waqfien tal-kura.

Sabiex jitnaqqas ir-riskju li tiġi żviluppata osteonekrozi tax-xedaq, hemm xi prekawzzjonijiet li għandek tiegħu:

Qabel il-bidu tal-kura:

- Staqsi lit-tabib tiegħek biex jgħidlek dwar ONJ qabel tibda l-kura.
- Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk huwiex rakkomandat li jsir eżami dentali qabel ma tibda l-kura b'pamidronate <isem tal-prodott>.
- Ghid lit-tabib/infermier(a) tiegħek (professjonista tal-kura tas-saħħa) jekk għandek xi problemi f'halqek jew fi snienek.

Pazjenti li qed jagħmlu kirurgija dentali (eż. estrazzjonijiet tas-snien), li ma jirċevux kura dentali ta' rutina jew għandhom marda fil-ħanek, ipejpu, li jircievu tipi differenti ta' kuri għall-kanċer jew li kienu kkurati qabel b'bisfosfonat (użat għall-kura jew biex jipprevjeni disturbi tal-għadam) jista' jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw ONJ.

Waqt li tkun qed tiġi kkurat/a:

- Għandek iżomm iġjene orali tajba, ara li d-dentaturi tiegħek jiffittjaw sew u li inti tircievi check-ups dentali ta' rutina.

- Jekk inti qiegħed taħt kura dentali jew se tingħata kirurgija dentali (eż. estazzjonijiet tas-snien), informa lit-tabib tiegħek u għid lid-dentist tiegħek li int qed tiġi kkurat/a b'pamidronate <isem tal-prodott>.
- Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek immedjatament jekk tesperjenza xi problemi f'halqek jew fi snienek b'hal snien jiċċaqilqu, uġiġħ jew nefħa, ġrieħi li ma jfiqux jew li jnixxu, minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' osteonekrozi tax-xedaq.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta pprezentata fil-PSUR(s) rivedut/i, il-PRAC iddeċieda li t-tibdil għal pamidronate ta' prodotti mediċinali li fihom pamidronate, kien iġġustifikat.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal pamidronate, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodott/i mediċinali li fihom is-sustanza attiva pamidronate jibqa' l-istess soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom pamidronate huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq b'hal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

- Sezzjoni 4.2

[...]

Pazienti kkurati b'<isem il-prodott> għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kard ta' tfakkira tal-pazjent.

- Sezzjoni 4.4

Osteonekrozi tax-xedaq

L-osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) ġiet irrapportata b'mod mhux komuni fil-provi kliniċi u fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-sug f'pazienti li jirċievu pamidronate.

Il-bidu tal-kura jew ta' kors ġdid ta' kura għandu jiġi ttardjat f'pazienti b'leżjonijiet ta' tessuti rotob miftuħin fil-ħalq li ma jkunux fiequ ħlief f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza medika.

Eżami dentali b'dentistrija preventiva xierga u valutazzjoni tal-benefiċċji/riskji individwali huma rrakkomandati qabel il-kura b'bisfosfonati f'pazienti b'fatturi ta' riskju konkomitanti.

Il-fatturi ta' riskju li ġejjin għandhom jitqiesu meta jiġi evalwat riskju ta' individwu li jiżviluppa ONJ:

- **Il-qawwa tal-bisfosfonat (riskju ogħla għal komposti b'saħħithom ħafna), rotta tal-amministrazzjoni (riskju ogħla għall-amministrazzjoni parenterali) u doża kumulattiva ta' bisfosfonat**
- **Kanċer, kundizzjonijiet ko-morbidi (eż. anemija, koagulopatiji, infezzjoni), tipiip**
- **Terapiji konkomitanti: kimoterapija, inibituri anġjoġenesi (ara sezzjoni 4.5), radjoterapija għall-għonq u r-ras, kortikosteroidi**
- **Storja tal-mard dentali, iġjene orali ħażina, mard periodontali, proċeduri dentali invażivi (eż. estrazzjonijiet tas-snien) u dentaturi mhux imwaħħlin tajjeb**

Il-pazienti kollha għandhom jiġu mheggin iżommu iġjene orali tajba, jagħmlu kontrolli dentali b'rutina, u jirraportaw minnufih kwalunkwe sintomu orali bħall-mobilità dentali, uġiġh jew nefha, ġrieħi li ma jfigux jew li jnixxu waqt il-kura bi <isem tal-prodott>. Waqt il-kura, proċeduri invażivi dentali għandhom isiru biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa u għandhom jiġu evitati qrib sewwa t'amministrazzjoni ta' pamidronate.

Għal pazienti li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq waqt li jkunu fuq terapija ta' bisfosfonat, kirurgija dentali tista' tiggrava s-sitwazzjoni. Għal pazienti li jeħtieġu proċeduri dentali, m'hemm l-ebda dejta disponibbli li tissuġġerixxi jekk it-twaqqif tal-kura b'bisfosfonat jnaqqasx ir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq.

Il-pjan ta' ġestjoni għall-pazienti li jiżviluppaw ONJ għandu jiġi stabbilit b'kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib li jkun qiegħed jagħti l-kura u d-dentist jew il-kirurgu tal-ħalq b'kompetenza fl-ONJ.

Interruzzjoni temporanja ta' kura b'pamidronate għandha tiġi kkunsidrata sakemm il-kundizzjoni ttrissolvi ruġha u l-fatturi tar-riskju li jikkontribwixxu jiġu mtaffija fejn possibbli.

Sezzjoni 4.5

Hija rrakkomandata l-kawtela meta pamidronate jinġhata ma' prodotti mediċinali anti-anġjoġeniċi, minħabba li zieda fl-inċidenza tal-ONJ kienet osservata f'pazjenti kkurati fl-istess ħin ma' dawn il-prodotti mediċinali.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni(jiet) avversa/i li ġejja/in għandha/hom tiġi/jiġu magħduda taħt id-Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi tal-SOC bi frekwenza mhux magħrufa:

Osteonekrozi tax-xedaq

Barra minn hekk, għandu jiżdied it-test li ġej:

[...]

Osteonekrozi tax-xedaq

Każijiet ta' osteonekrozi (tax-xedaq) ġew irrapporati l-aktar f'pazjenti bil-kanċer ikkurati bi prodotti mediċinali li jinibixxu assorbiment mill-ġdid tal-għadam, bħal <isem tal-prodott> (ara sezzjoni 4.4). Hawn minn dawn il-pazjenti kienu qed jirċievu wkoll kimoterapija u kortikosteroidi u kellhom sinjali ta' infezzjoni lokali inkluż l-osteomijelite. Il-maġġoranza tar-rapporti jirreferu għal pazjenti b'kanċer wara estrazzjoni tas-snien jew kirurġiji dentali oħrajn.

Fuljett ta' Tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel tingħata <isem tal-prodott>

[...]

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata <isem tal-prodott>:

- jekk għandek jew kellek uġiġh, nefha jew nuqqas ta' ħass fix-xedaq, sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq jew sinna tiċċaqtaq. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda eżami dentali qabel tibda l-kura bi <isem tal-prodott>.

- jekk int qiegħed taħt kura dentali jew se tingħata kirurġija dentali, għid lid-dentist tiegħek li int qed tiġi kkurat/a b'<isem tal-prodott> u informa lit-tabib dwar il-kura dentali tiegħek.

Waqt li tkun qed tiġi kkurat b'<isem tal-prodott>, għandek iżżomm iġjene orali tajba (inkluż ħasil regolari tas-snien) u għandek tirċievi check-ups dentali ta' rutina.

Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek immedjatament jekk tesperjenza xi problemi f'halqek jew fi snienek bħal snien jiċċaqilqu, uġiġh jew nefha, ġrieħiħ li ma jfiqux jew li

jinixxu, minhabba li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni msejha osteonekrozi tax-xedaq.

Pazjenti li jkunu għaddejiin minn kimoterapija u/jew radjoterapija, li jkunu qed jieħdu sterojdi, li huma sottoposti għal intervent kirurġiku dentali, li ma jirċevux kura dentali ta' rutina, li għandhom marda fil-ħanek, li ipejpu, jew li kienu kkurati qabel b'bisfosfonat (użat għall-kura jew biex jipprevjeni disturbi tal-għadam) jista' jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq.

[...]

4. Effetti sekondarji possibbli

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Uqigħ fil-ħalq, snien u/jew xedaq, nefha jew ġrieħi li ma jfiqux fil-ħalq jew fix-xedaq, tnixxija, tnemnim jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew ċaqliq ta' sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrozi). Għid lit-tabib u dentist tiegħek minnufih jekk tesperjenza sintomi bħal dawn waqt li tkun qed tiġi kkurat/a bi <isem tal-prodott> jew wara li twaqqaf il-kura.

Anness III

Kundizzjonijiet għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq

Kundizzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

L-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti kkoordinati mill-Istat Membru ta' Referenza fejn applikabbli għandhom jiżguraw li l-kundizzjonijiet li ġejjin huma ssodisfati mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni tat-Tqegħid fis-Suq:

Miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskji:

II-MAH għandu jiżgura li tiġi implimentata kard ta' tfakkira tal-pazjent ibbażata fuq it-test miftiehem fil-konkluzjonijiet xjentifiċi rigward l-osteonekrozi tax-xedaq.

Anness IV

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Jannar 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	12 ta' Marzu 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	11 ta' Mejju 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobedoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor pamidronaat, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Met betrekking tot het risico op osteonecrose van de kaak (osteonecrosis of the jaw, ONJ) wordt aanbevolen om de productinformatie aan te passen aan de huidige kennis over ONJ om risicominimalisatie te optimaliseren.

Bovendien is voor patiënten aanvullende kennis nodig over een dergelijk risico, ook al is het risico op ONJ bij de voorschrijvers mogelijk goed bekend. Het toevoegen van een herinneringskaart voor de patiënt als aanvullende risicominimaliseringsmaatregel voor ONJ wordt derhalve als gerechtvaardigd beschouwd. De tekst in de herinneringskaart is goedgekeurd door het PRAC:

Deze herinneringskaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarvan u zich voor en na de behandeling met pamidronaatinjecties met *<productnaam>* bij kankergerelateerde aandoeningen bewust dient te zijn.

Uw arts heeft pamidronaatinjecties met *<productnaam>* voor u geadviseerd om botcomplicaties (bijv. fracturen) te helpen voorkomen die veroorzaakt worden door botmetastasen of botkankers *<en aanvullende indicaties indien van toepassing, in dezelfde bewoordingen als in de goedgekeurde bijsluiter>*.

Een bijwerking, genaamd osteonecrose van de kaak (ONJ) (botschade in de kaak), is gerapporteerd *<frequentie uit productinformatie>* bij patiënten die pamidronaatinjecties met *<productnaam>* ontvingen bij kankergerelateerde aandoeningen. ONJ kan ook na beëindiging van de behandeling optreden.

Om het risico op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak te verminderen, dient u een aantal voorzorgsmaatregelen te nemen:

Voor de start van de behandeling:

- Vraag uw arts om informatie over ONJ voordat u met de behandeling begint.
- Vraag uw arts of een gebitsonderzoek aanbevolen wordt voordat u begint met pamidronaat *<productnaam>*.
- Vertel het uw arts/verpleegkundige (zorgprofessional) als u mond- of gebitsproblemen heeft.

Patiënten die tandchirurgie ondergaan (bijv. tandextracties), die geen reguliere gebitszorg ontvangen of aan tandvleesaandoeningen lijden, die roken, die verschillende soorten kankerbehandeling krijgen of die eerder zijn behandeld met een bisfosfonaat (gebruikt om botstoornissen te behandelen of te voorkomen) hebben een groter risico op het ontwikkelen van ONJ.

Tijdens de behandeling:

- U dient te zorgen voor een goede mondhygiëne, voor een goed passende gebitsprothese en voor regelmatige gebitscontroles.

- Als u een gebitsbehandeling krijgt of tandchirurgie zal ondergaan (bijv. tandextracties), breng uw arts dan op de hoogte en vertel uw tandarts dat u met pamidronaat <productnaam> wordt behandeld.
- Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u mond- of gebitsproblemen ervaart, zoals losse tanden of kiezen, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of afscheiding, aangezien dit tekenen van osteonecrose van de kaak kunnen zijn.

Lees de bijsluiter voor meer informatie.

Met het oog op de in de beoordeelde PSUR's gepresenteerde gegevens beschouwde het PRAC derhalve dat de veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die pamidronaat bevatten gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor pamidronaat is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof pamidronaat bevat(ten) ongewijzigd is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die pamidronaat bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

- Rubriek 4.2

[...]

Patiënten die behandeld worden met <productnaam> dienen de bijsluiter en de herinneringskaart voor de patiënt te ontvangen.

- Rubriek 4.4

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONJ) is soms gemeld bij patiënten die in klinische onderzoeken en na het op de markt brengen werden behandeld met pamidronaat.

Het begin van de behandeling of een nieuw behandelingstraject dient te worden vertraagd bij patiënten met niet-genezen open laesies van zacht weefsel in de mond, met uitzondering van medische noodsituaties.

Een gebitsonderzoek met passende preventieve tandheelkunde en een individuele beoordeling van voordelen en risico's wordt voorafgaand aan de behandeling met bisfosfonaten aanbevolen bij patiënten met concomitante risicofactoren.

De volgende risicofactoren dienen in ogenschouw te worden genomen bij het evalueren van het individuele risico op het ontwikkelen van ONJ:

- Potentie van het bisfosfonaat (groter risico bij uiterst potente samenstellingen), de toedieningsweg (groter risico bij parenterale toediening) en cumulatieve dosis bisfosfonaat;
- Kanker, comorbiditeiten (bijv. anemie, stollingsstoornissen, infectie), roken;
- Concomitante behandelingen: chemotherapie, angiogeneseremmers (zie rubriek 4.5), radiotherapie aan de nek en het hoofd, corticosteroïden;
- Voorgeschiedenis van tandziekte, slechte mondhygiëne, parodontale ziekte, invasieve gebitsprocedures (bijv. tandextracties) en slecht passende gebitsprothesen.

Alle patiënten dienen te worden aangespoord om te zorgen voor een goede mondhygiëne en voor reguliere gebitscontroles, en om symptomen in de mond, zoals tandmobiliteit, pijn of zwelling of het niet-genezen van zweren of afscheiding tijdens de behandeling met <productnaam> onmiddellijk te melden. Tijdens de behandeling dienen invasieve gebitsbehandelingen alleen te worden uitgevoerd na zorgvuldige overweging en te worden vermeden op momenten nabij de toediening van pamidronaat.

Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de behandeling met bisfosfonaat kan tandchirurgie de toestand verergeren. Voor patiënten die gebitsbehandelingen nodig hebben zijn er geen gegevens beschikbaar waaruit blijkt of beëindiging van de behandeling met bisfosfonaat het risico op osteonecrose van de kaak verkleint.

Het behandelplan voor de patiënten die ONJ ontwikkelen dient te worden opgesteld in nauwe samenwerking tussen de behandelend arts en een tandarts of mondchirurg met deskundigheid op het gebied van ONJ.

Tijdelijke onderbreking van de behandeling met pamidronaat dient te worden overwogen tot de conditie herstelt en de bijdragende risicofactoren verminderd zijn, indien mogelijk.

Rubriek 4.5

Voorzichtigheid is geboden als pamidronaat wordt toegediend met anti-angiogenese geneesmiddelen, aangezien er een toename in de incidentie van ONJ waargenomen is bij patiënten die tegelijkertijd met deze geneesmiddelen zijn behandeld.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, met frequentie niet bekend:

Osteonecrose van de kaak

Verder moet de volgende tekst worden toegevoegd:

[...]

Osteonecrose van de kaak

Er zijn gevallen van osteonecrose (van de kaak) gerapporteerd, vooral bij kankerpatiënten die behandeld zijn met geneesmiddelen die botresorptie blokkeren, zoals <productnaam> (zie sectie 4.4). Veel van deze patiënten ontvingen ook chemotherapie en corticosteroïden en vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis. De meerderheid van de rapportages hadden betrekking op kankerpatiënten die tandextracties of andere vormen van tandchirurgie hadden ondergaan.

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

[...]

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt toegediend:

- als u last heeft, of heeft gehad, van pijn, zwelling of een doof gevoel in de kaak, een gevoel van zwaarte in de kaak of het loszitten van een tand of kies. Uw arts kan een gebitsonderzoek aanbevelen voordat u begint aan de behandeling met <productnaam>.

- als u een gebitsbehandeling ondergaat of tandchirurgie zult ondergaan. Vertel uw tandarts dan dat u wordt behandeld met <productnaam> en informeer uw arts over uw gebitsbehandeling.

Tijdens de behandeling met <productnaam> dient u goede mondhygiëne aan te houden (inclusief regelmatig tandenpoetsen) en reguliere gebitscontroles te ondergaan.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u een mond- of gebitsprobleem ervaart, zoals een losse tand of kies, pijn of zwelling, het niet-genezen van zweren of afscheiding, aangezien dit tekenen van een aandoening die osteonecrose van de kaak heet kunnen zijn.

Patiënten die chemotherapie en/of radiotherapie ondergaan, die steroïden gebruiken, die tandchirurgie ondergaan, die geen reguliere gebitsverzorging krijgen, die tandvleesaandoeningen hebben, die roken of die eerder behandeld zijn met een bisfosfonaat (gebruikt voor het behandelen of voorkomen van botaandoeningen) lopen mogelijk een groter risico op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak.

[...]

4. Mogelijke bijwerkingen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Pijn in de mond, aan de tanden en/of de kaak, zwelling of het niet genezen van zweren in de mond of kaak, afscheiding, verdoofd of zwaar gevoel in de kaak of het los gaan zitten van een tand of kies. Dit kunnen tekenen zijn van botschade in de kaak (osteonecrose). Vertel het uw arts en tandarts onmiddellijk als u dergelijke symptomen ervaart tijdens of na beëindiging van de behandeling met <productnaam>.

Bijlage III

Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen

De nationaal bevoegde instanties, eventueel gecoördineerd door de referentielidstaat, zien erop toe dat de vergunninghouders voldoen aan de volgende voorwaarden:

Maatregelen voor aanvullende risicominimalisatie:

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat een herinneringskaart voor de patiënt wordt geïmplementeerd, op basis van de overeengekomen tekst in de wetenschappelijke conclusies met betrekking tot osteonecrose van de kaak.

Bijlage IV

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Januari 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	12 maart 2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 mei 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for pamidronat er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Med hensyn til risikoen for osteonekrose i kjeven (osteonecrosis of the jaw, ONJ) anbefales det at produktinformasjonen revideres for å reflektere den aktuelle kunnskapen om ONJ og for å optimalisere risikominimering.

I tillegg, selv om risikoen for ONJ kan være velkjent for forskriverne, er ytterligere bevissthet om slik risiko nødvendig for pasientene. Dermed anses det som berettiget å implementere et pasientpåminnelsekort som et ekstra risikominimeringstiltak for ONJ. Ordlyden for påminnelsekortet har blitt godkjent av PRAC:

Dette påminnelsekortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må kjenne til før og under behandlingen med pamidronat <produktnavn>-injeksjoner for kreftrelaterte tilstander

Legen din har anbefalt at du skal ta pamidronat <produktnavn>-injeksjoner for å bidra til å forhindre beinkomplikasjoner (f.eks. frakturer) forårsaket av beinmetastaser eller beinkreft *<og tilleggsindikasjoner som er aktuelle, ved bruk av samme ordlyd som i det godkjente pakningsvedlegget>*.

En bivirkning som kalles osteonekrose av kjeven (ONJ) (beinskade i kjeven) har blitt rapportert *<frekvens fra produktinformasjon>* hos pasienter som mottar pamidronat <produktnavn>-injeksjoner for kreftrelaterte tilstander. ONJ kan også forekomme etter at behandlingen er stoppet.

For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven finnes noen forholdsregler du bør ta:

Før du begynner behandlingen:

- Be legen fortelle deg om ONJ før du starter behandlingen.
- Spør legen om en tannlegeundersøkelse anbefales før du starter behandlingen med pamidronat <produktnavn>.
- Snakk med lege/sykepleier (helsepersonale) hvis du har noen problemer med munnen eller tennene.

Pasienter som gjennomgår tannkirurgi (f.eks. tannuttrekninger), som ikke mottar rutinemessig tannpleie eller har en tannkjøtt sykdom, er røykere, som mottar behandling for ulike krefttyper eller som tidligere har blitt behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forebygge beinlidelser) kan ha en større risiko for å utvikle ONJ.

Under behandling:

- Du bør opprettholde god munnhygiene, se til at gebisset passer riktig og få gjennomført rutinemessige tannlegekontroller.

- Hvis du er under tannlegebehandling eller kommer til å gjennomføre tannkirurgi (f.eks. tannuttrekkinger), informer legen og fortell tannlegen at du blir behandlet med pamidronat <produkt navn>.
- Ta umiddelbart kontakt med legen og tannlegen hvis du opplever problemer med munnen eller tennene, slik som løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller med utsondring, da dette kan være tegn på osteonekrose i kjeven.

Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

Derfor, sett i lyset av data som er presentert i de gjennomgåtte PSUR(er), vurderte PRAC at endringer av pamidronat i legemidler som inneholder pamidronat, var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for pamidronat mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet pamidronat er uendret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder pamidronat er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

- Punkt 4.2

[...]

Pasienter som behandles med <produktnavn> skal gis pakningsvedlegget og pasientpåminnelseskortet.

- Punkt 4.4

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven (ONJ) har blitt rapportert som mindre vanlig i kliniske studier og i etter-markedsføringssituasjonen hos pasienter som mottar pamidronat.

Starten av behandlingen eller av en ny omgang med behandling skal forsinkes hos pasienter med ikke tilleggede, åpne bløtvevslesjoner i munnen unntatt i medisinske nødsituasjoner.

En tannlegeundersøkelse med passende forebyggende tannpleie og en individuell risikovurdering anbefales før behandling med bisfosfonater hos pasienter med konkomitante risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer skal vurderes ved evaluering av en persons risiko for å utvikle ONJ:

- Styrken til bisfosfonatet (høyere risiko for høypotente sammensetninger), administrasjonsmåte (høyere risiko for parenteral administrering) og kumulativ dose av bisfosfonat
- Kreft, ko-morbide forhold (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking
- Konkomitante behandlinger: kjemoterapi, angiogenesehemmere (se pkt. 4.5), radioterapi på hals og hode, kortikosteroider
- Historikk med tannsykdom, dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, invasive tannprosedyrer (f.eks. tannuttrekkinger) og dårlig tilpasset gebiss

Alle pasienter skal oppmuntres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige tannlegeundersøkelser og umiddelbart rapportere eventuelle orale symptomer som tannbevegelse, smerte eller hevelse eller ikke-tillegging av sår eller sår med utsondring under behandlingen med <produktnavn>. Når du er under behandling, skal invasive tannprosedyrer utføres kun etter omhyggelig vurdering og unngås i nærheten av pamidronatadministrering.

For pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven mens de mottar bisfosfonatbehandling, kan tannkirurgi forverre tilstanden. For pasienter som krever tannprosedyrer, finnes ingen tilgjengelige data som antyder om avslutning av biosfonatbehandling reduserer risikoen for osteonekrose i kjeven.

Administrasjonsplanen for pasientene som utvikler ONJ skal settes opp i nært samarbeid mellom den behandlende legen og en tannlege eller tannkirurg med ekspertise innenfor ONJ.

Midlertidige avbrudd av pamidronatbehandlingen skal vurderes inntil tilstanden løser seg og medvirkende risikofaktorer er dempet der det er mulig.

Punkt 4.5

Det anbefales å utvise forsiktighet ved administrering av pamidronat med anti-angiogene legemidler, siden en økning i forekomsten av ONJ har blitt observert hos pasienter som samtidig behandles med disse legemidlene.

- Punkt 4.8

De(n) følgende bivirkning(en) skal legges til under organklasser Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett, med en ukjent frekvens:

Osteonekrose i kjeven

I tillegg skal følgende tekst legges til:

[...]

Osteonekrose i kjeven

Tilfeller av osteonekrose (i kjeven) har blitt rapportert, predominant hos kreftpasienter som behandles med legemidler som hemmer beinresorpsjon, slik som <produktnavn> (se pkt. 4.4). Mange av disse pasientene mottok også kjemoterapi og kortikosteroider og hadde tegn på lokal infeksjon, inkludert osteomyelitt. Flertallet av rapportene henviser til kreftpasienter etter tannuttrekninger eller annen tannkirurgi.

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du får <produktnavn>

[...]

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du får <produktnavn>:

– Hvis du har eller har hatt smerte, hevelse eller nummenhet i kjeven, en følelse av tyngde i kjeven eller løsning av en tann. Legen din kan anbefale en tannlegeundersøkelse før du begynner behandlingen med <produktnavn>.

– Hvis du mottar en tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi, fortell tannlegen at du mottar behandling med <produktnavn> og informer legen om din tannbehandling.

Mens du behandles med <produktnavn>, skal du opprettholde god munnhygiene (inkludert regelmessig tannbørsting) og motta rutinemessige tannlegeundersøkelser.

Ta umiddelbart kontakt med legen og tannlegen hvis du opplever problemer med munnen eller tennene, slik som løse tenner, smerte eller hevelse, sår som ikke gror eller med utsondring, da dette kan være tegn på en tilstand som kalles osteonekrose i kjeven.

Pasienter som gjennomgår kjemoterapi og/eller strålebehandling, som tar steroider, som gjennomgår tannkirurgi, som ikke mottar rutinemessig tannpleie, som har en tannkjøttssykdom, som er røykere eller som tidligere ble behandlet med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller forebygge beinlidelser) kan ha en større risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven.

[...]

4. Mulige bivirkninger

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

– Smerte i munnen, tennene og/eller kjeven, hevelse eller ikke-tilleging av sår inne i munnen eller i kjeven, utsondring, nummenhet eller følelse av tyngde i kjeven, eller løsning av en tann. Dette kan være tegn på beinskade i kjeven (osteonekrose). Fortell det umiddelbart til lege og tannlege hvis du opplever slike symptomer mens du behandles med <produktnavn> eller etter at du avslutter behandlingen.

Vedlegg III
Vilkår for markedsføringstillatelsen

Vilkår for markedsføringstillatelsen

Nasjonale kompetente myndigheter, koordinert av referansemedlemsstaten der det er aktuelt, skal sørge for at følgende vilkår oppfylles av innehaverne av markedsføringstillatelsen:

Ekstra risikominimeringstiltak:

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at et pasientpåminnelsekort, basert på den avtalte teksten i de vitenskapelige konklusjonene vedrørende osteonekrose av kjeven, implementeres.

Vedlegg IV

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Januar 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	12. mars 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11. mai 2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla pamidronianu, wnioski naukowe są następujące:

W odniesieniu do ryzyka martwicy kości szczęki (ONJ, ang. osteonecrosis of the jaw) zaleca się skorygowanie druków informacyjnych produktu leczniczego, w celu jak najlepszego uwzględnienia aktualnej wiedzy na temat ONJ i zoptymalizowania minimalizacji ryzyka.

Ponadto chociaż specjaliści przepisujący lek prawdopodobnie dobrze znają ryzyko ONJ, potrzebne jest dalsze uświadomienie takiego ryzyka pacjentom. Z tego względu uważa się za uzasadnione wprowadzenie karty ostrzeżeń dla pacjenta, będącej dodatkowym środkiem minimalizacji ryzyka ONJ. Treść karty przypominającej dla pacjenta została uzgodniona przez PRAC:

Ta karta ostrzeżeń zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Należy się z nimi zapoznać przed rozpoczęciem stosowania leku <nazwa produktu>, zawierającego pamidronian we wstrzyknięciach, w leczeniu stanów związanych z rakiem.

Lekarz zalecił podawanie leku <nazwa produktu> zawierającego pamidronian w zastrzykach, aby zapobiec komplikacjom dotyczącym kości (np. złamaniom) spowodowanym przez przerzuty do kości lub raka kości <oraz jeśli dotyczy dodatkowe wskazania, należy zastosować ten samo tekst, jak w zatwierdzonej ulotce produktu>.

Działanie niepożądane nazywane martwicą kości szczęki - ONJ (uszkodzenie kości szczęki) notowano <częstość podana w informacji o produkcie> u pacjentów otrzymujących lek <nazwa produktu>, zawierający pamidronian w zastrzykach, w leczeniu stanów związanych z rakiem. Martwica kości szczęki może także wystąpić po zaprzestaniu leczenia.

W celu zmniejszenia ryzyka martwicy kości szczęki należy podjąć opisane niżej środki ostrożności.

Przed rozpoczęciem leczenia

- Poprosić lekarza, by opowiedział o ONJ przed rozpoczęciem leczenia.
- Zwrócić się do lekarza o sprawdzenie, czy zalecane jest badanie stomatologiczne przed rozpoczęciem stosowania leku <nazwa produktu> zawierającego pamidronian.
- Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy związane z jamą ustną lub zębami, powinien powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce (fachowemu pracownikowi opieki zdrowotnej).

U pacjentów poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii stomatologicznej (np. usuwanie zębów), nie korzystających ze standardowej opieki stomatologicznej lub u których występuje choroba dziąseł, u palaczy, u pacjentów poddawanych różnym rodzajom leczenia przeciwnowotworowego lub wcześniej leczonych bisfosfonianami (używany w leczeniu chorób kości i zapobieganiu im) ryzyko rozwoju ONJ może być większe.

W czasie leczenia

- Należy utrzymywać odpowiednią higienę jamy ustnej, dopilnować dobrego dopasowania protez i poddawać się regularnym kontrolom stomatologicznym.

- Jeżeli pacjent jest w trakcie leczenia stomatologicznego lub jest poddawany zabiegom z zakresu chirurgii stomatologicznej (np. usuwanie zęba), powinien poinformować o tym lekarza, a także powiedzieć dentyście, że otrzymuje pamidronian w leku <nazwa produktu>.
- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i dentystą, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek problemy związane z jamą ustną lub zębami, na przykład chwieją się zęby, występuje ból, opuchlizna, niegojące się rany lub wydzielina, gdyż mogą to być objawy martwicy kości szczęki.

Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

W związku z powyższym, w świetle dostępnych danych przedstawionych w zweryfikowanych raportach PSUR, PRAC uznała, że konieczne jest wprowadzenie zmian dotyczących pamidronianu w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających pamidronian.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących pamidronianu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną pamidronian jest niezmienny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR powinno zostać zmienione. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające pamidronian są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych
do obrotu w drodze procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

- Punkt 4.2

[...]

Pacjent leczony produktem <nazwa produktu> powinien otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

- Punkt 4.4

Martwica kości szczęki

W badaniach klinicznych oraz podczas obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących pamidronian niezbyt często notowano martwicę kości szczęki (ONJ).

Rozpoczęcie lub nowy kurs leczenia należy opóźnić u pacjentów, u których występują niewyleczone otwarte uszkodzenia tkanek miękkich w ustach, z wyjątkiem nagłych przypadków medycznych.

Zaleca się badanie uzębienia z odpowiednim zapobiegawczym leczeniem stomatologicznym oraz indywidualną ocenę korzyści i ryzyka przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka.

Podczas oceny ryzyka wystąpienia ONJ u danego pacjenta należy uwzględnić następujące czynniki ryzyka:

- siła działania bisfosfonianu (większe ryzyko w przypadku substancji silnie działających), droga podania (większe ryzyko po podaniu pozajelitowym) oraz łączna dawka bisfosfonianu;
- rak, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenia), palenie tytoniu;
- jednoczesne terapie: chemioterapia, stosowanie inhibitorów angiogenezy (patrz punkt 4.5), radioterapia głowy i szyi, stosowanie kortykosteroidów;
- leczenie stomatologiczne w wywiadzie, niski poziom higieny jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcja zębów) oraz źle dopasowane protezy.

Każdego pacjenta należy zachęcać do utrzymywania higieny jamy ustnej, poddawania się regularnym przeglądom stomatologicznym oraz natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów związanych z jamą ustną, np. ruchomość zębów, ból, opuchlizna lub niegojenie się ran, lub obecność wydzieliny w trakcie leczenia produktem <nazwa produktu>. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne można przeprowadzać jedynie po starannym rozważeniu i należy unikać przeprowadzania zabiegów blisko miejsca podawania pamidronianu.

U pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki w czasie leczenia bisfosfonianami, stomatologiczne zabiegi chirurgiczne mogą pogorszyć stan pacjenta. Brak danych wskazujących, czy przerwanie podawania bisfosfonianów pacjentowi, u którego konieczne

jest zastosowanie jakiegoś zabiegu stomatologicznego, zmniejsza zagrożenie martwica kości szczęki.

Plan leczenia pacjentów, u których wystąpi ONJ, należy opracować przy bliskiej współpracy z lekarzem prowadzącym oraz stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem obejmującym ONJ.

Jeżeli to możliwe, należy rozważyć przerwanie leczenia pamidronianem do momentu ustąpienia schorzenia i eliminacji współistniejących czynników ryzyka.

- Punkt 4.5

Zaleca się ostrożność podczas podawania pamidronianu z produktami leczniczymi zapobiegającymi angiogenezie, gdyż zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ONJ u pacjentów leczonych jednocześnie tymi produktami leczniczymi.

- Punkt 4.8

Należy dodać następujące działania niepożądane do punktu „Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej” klasyfikacji układów i narządów:

Martwica kości szczęki

Ponadto należy dodać następujący tekst:

[...]

Martwica kości szczęki

Donoszono o przypadkach martwicy kości szczęki (żuchwy) głównie u pacjentów z rakiem, leczonych produktami leczniczymi blokującymi resorpcję kości, takimi jak <nazwa produktu> (patrz punkt 4.4). Wielu z tych pacjentów poddawano również chemioterapii oraz leczeniu kortykosteroidami oraz występowały u nich objawy miejscowego zakażenia, w tym zapalenie szpiku. Większość tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, u których przeprowadzono ekstrakcję zęba lub zastosowano inne chirurgiczne zabiegi stomatologiczne.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem <nazwa produktu>

[...]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania <nazwa produktu> należy omówić to z lekarzem:

- jeżeli u pacjenta występuje lub występował ból, opuchlizna lub drętwienie szczęki, uczucie ciężkości szczęki lub chwianie się zębów, lekarz może zalecić przeprowadzenie badania stomatologicznego przed rozpoczęciem stosowania leku <nazwa produktu>;

- jeżeli pacjent jest w trakcie leczenia stomatologicznego lub ma być poddany zabiegowi z zakresu chirurgii stomatologicznej, należy dentyście powiedzieć o przyjmowaniu leku <nazwa produktu>, a lekarzowi powiedzieć o leczeniu stomatologicznym.

Podczas przyjmowania leku <nazwa produktu> należy utrzymywać higienę jamy ustnej (w tym systematycznie szczotkować zęby) oraz poddawać się regularnym przeglądom stomatologicznym.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek problemy związane z jamą ustną lub zębami, takie jak chwiejące się zęby, ból, opuchlizna, niegojące się rany lub wydzielina, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i dentystą, gdyż mogą to być objawy martwicy kości szczęki.

U pacjentów poddawanych chemioterapii i (lub) radioterapii, przyjmujących kortykosteroidy, poddawanych zabiegom stomatologicznym, nie korzystających regularnie z opieki stomatologicznej, u których występuje choroba dziąseł, palączy lub osób wcześniej leczonych bisfosfonianami (w celu leczenia chorób kości lub zapobiegania im), ryzyko martwicy kości szczęki może być większe.

[...]

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Ból w jamie ustnej, ból zębów i (lub) szczęki, niegojące się rany wewnątrz jamy ustnej lub szczęki, wysięk, drętwienie, uczucie ciężkości szczęki lub chwieianie się zębów. Mogą to być objawy uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości). Jeśli takie objawy występują u pacjenta podczas lub po zakończeniu stosowania leku <nazwa produktu>, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi i dentyście.

Aneks III

Warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Właściwe organy krajowe, koordynowane we właściwych przypadkach przez referencyjne państwo członkowskie, zapewnią spełnienie następujących warunków przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Dodatkowe środki minimalizacji zagrożenia:

Podmiot odpowiedzialny posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewni stosowanie kart ostrzeżeń dla pacjentów, sporządzonych na podstawie uzgodnionego tekstu, zamieszczonego w naukowych wnioskach dotyczących martwicy kości szczęki.

Aneks IV

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH w styczniu 2016
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	12 marca 2016 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11 maja 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o pamidronato, as conclusões científicas são as seguintes:

Em relação ao risco de osteonecrose da mandíbula (ONM), é recomendado que a informação do medicamento seja revista de forma a refletir o conhecimento atual sobre a ONM e otimizar a minimização de risco.

Adicionalmente, embora o risco de ONM seja bem conhecido por parte dos prescritores, é necessário que haja uma sensibilização adicional dos doentes para este risco. Assim, considera-se que se justifica a implementação de um cartão lembrete para o doente como uma medida adicional de minimização de risco de ONM. O texto para o cartão lembrete foi acordado pelo PRAC:

Este cartão lembrete contém informação de segurança importante que deverá conhecer antes e durante o tratamento com injeções de pamidronato <nome do medicamento> para condições relacionadas com o cancro

O seu médico recomendou que recebesse injeções de pamidronato <nome do medicamento> para ajudar a prevenir complicações ósseas (por exemplo, fraturas) provocadas por metástases ou cancros nos ossos <e indicações adicionais conforme adequado, usando o mesmo texto do folheto informativo aprovado>.

Foi comunicado um efeito secundário designado por osteonecrose da mandíbula (ONM) (danos no osso da mandíbula) <frequência retirada da informação do medicamento> em doentes a receber injeções de pamidronato <nome do medicamento> para condições relacionadas com o cancro. Também pode ocorrer ONM depois de parar o tratamento.

De forma a reduzir o risco de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula, deverá tomar algumas precauções:

Antes de iniciar o tratamento:

- Peça informações sobre a ONM ao seu médico antes de iniciar o tratamento.
- Verifique junto do seu médico se é recomendável um exame dentário antes de iniciar o tratamento com pamidronato <nome do medicamento>.
- Informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) caso tenha quaisquer problemas com a sua boca ou dentes.

Os doentes submetidos a cirurgia dentária (por exemplo, extrações de dentes) que não tenham cuidados dentários de rotina ou tenham patologia nas gengivas, sejam fumadores, recebam tipos diferentes de tratamentos para o cancro ou que tenham sido anteriormente tratados com um bifosfonato (utilizado para tratar ou prevenir perturbações nos ossos) podem ter um risco mais elevado de desenvolver ONM.

Enquanto estiver a ser tratado:

- Deve manter uma boa higiene oral, garantir que as próteses se encaixam adequadamente e ter acompanhamento dentário de rotina.

- Se estiver sob tratamento dentário ou se for submetido a cirurgia dentária (por exemplo, extrações de dentes), informe o médico e diga ao seu dentista que está a ser tratado com pamidronato <nome do medicamento>.
- Contacte imediatamente o seu médico e dentista se observar quaisquer problemas com a sua boca ou dentes, tais como dentes a abanar, dor ou inchaço, não cicatrização de aftas ou secreções, pois estes poderão ser sinais de osteonecrose da mandíbula.

Para mais informação, leia o folheto informativo.

Assim, à luz dos dados apresentados no(s) RPS revisto(s), o PRAC considerou que as alterações ao pamidronato, dos medicamentos contendo pamidronato, foram justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao pamidronato, o CMDh considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a substância ativa pamidronato é inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo pamidronato estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à informação do medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)

- Secção 4.2

[...]

Deve ser fornecido o folheto informativo do medicamento e cartão lembrete do doente aos doentes tratados com <nome do medicamento>.

- Secção 4.4

Osteonecrose da mandíbula

Foi comunicada osteonecrose da mandíbula (ONM) pouco frequente em ensaios clínicos e no contexto de pós-autorização de introdução no mercado em doentes a receber pamidronato.

O início do tratamento ou de um novo ciclo de tratamento deverá ser adiado em doentes com lesões de tecidos moles abertos não cicatrizados na boca, exceto em situações de emergência médica.

Recomenda-se um exame dentário adequado realizado no contexto de medicina dentária preventiva e uma avaliação de benefício-risco individual antes do tratamento com bifosfonatos em doentes com fatores de risco concomitantes.

Devem ser considerados os seguintes fatores de risco aquando da avaliação do risco de desenvolvimento individual de ONM:

- A concentração do bifosfonato (risco mais elevado para compostos altamente concentrados), via de administração (risco mais elevado para administração parenteral) e dose cumulativa de bifosfonato
- Cancro, condições co-mórbidas (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção), hábitos tabágicos
- Terapêuticas concomitantes: quimioterapia, inibidores de angiogénese (ver secção 4.5), radioterapia no pescoço e cabeça, corticosteroides
- História de doença dentária, higiene oral deficiente, doença periodontal, procedimentos dentários invasivos (por exemplo, extracções de dentes) e próteses com encaixe deficiente

Todos os doentes deverão ser incentivados a manter uma boa prática de higiene oral, a serem submetidos a acompanhamentos dentários de rotina e a comunicarem quaisquer sintomas orais, como mobilidade dentária, dor ou inchaço, e a não cicatrização de aftas ou secreções durante o tratamento com <nome do medicamento>. Enquanto estiverem em tratamento, só deverão ser realizados procedimentos dentários invasivos após consideração ponderada e devem ser evitados quando próximos à administração de pamidronato. Para os doentes que desenvolverem osteonecrose da mandíbula, enquanto em terapêutica com bifosfonato, a cirurgia dentária poderá exacerbar a condição. Para os doentes que necessitem de procedimentos dentários não existem dados disponíveis para sugerir se a descontinuação do tratamento com bifosfonato reduz o risco de osteonecrose da mandíbula.

O plano de tratamento para os doentes que desenvolverem ONM deverá ser definido em estreita colaboração entre o médico responsável pelo tratamento e um dentista ou cirurgião oral com conhecimento da ONM.

Deverá ser considerada a interrupção temporária do tratamento com pamidronato até resolução da condição e até os fatores de risco que contribuem para a mesma estarem tão mitigados quanto possível.

Secção 4.5

Recomenda-se cuidado na administração do pamidronato com medicamentos antiangiogénicos, pois foi observado um aumento na incidência de ONM em doentes tratados concomitantemente com estes medicamentos.

- Secção 4.8

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversa(s) deverá(ão) ser adicionada(s) nos cuidados habituais das Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos do classe de sistemas de órgãos com uma frequência desconhecida:

Osteonecrose da mandíbula

Adicionalmente, deverá ser incluído o seguinte texto:

[...]

Osteonecrose da mandíbula

Foram comunicados casos de osteonecrose (da mandíbula), predominantemente em doentes cancerosos tratados com medicamentos que inibem a reabsorção óssea, como <nome do medicamento> (ver secção 4.4). Muitos destes doentes estavam também a receber quimioterapia e corticosteroides e tiveram sinais de infeção local, incluindo osteomielite. A maioria dos casos refere-se a doentes de cancro após extrações de dentes ou outras cirurgias dentárias.

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar <nome do medicamento>

[...]

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar <nome do medicamento>:

- caso tenha ou tenha tido dor, inchaço ou dormência da mandíbula, uma sensação de peso na mandíbula ou um dente a abanar. O seu médico pode recomendar um exame dentário antes de iniciar o tratamento com pamidronato <nome do medicamento>.

- caso tenha realizado um tratamento dentário ou esteja previsto ser submetido a cirurgia dentária, informe o seu dentista de que está a ser tratado com <nome do medicamento> e informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário.

Enquanto estiver a ser tratado com <nome do medicamento>, deverá manter práticas de boa higiene oral (incluindo o escovamento regular dos dentes) e ter acompanhamento dentário de rotina.

Contacte imediatamente o seu médico e dentista se observar quaisquer problemas com a sua boca ou dentes, tais como dentes a abanar, dor ou inchaço, não cicatrização de aftas ou secreções, pois estes poderão ser sinais de uma condição designada por osteonecrose da mandíbula.

Os doentes que são submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia, que estejam a tomar esteroides, que sejam submetidos a cirurgia dentária, que não recebam cuidados dentários de rotina, que tenham doenças nas gengivas, que sejam fumadores ou tenham sido anteriormente tratados com um bifosfonato (usado para tratar ou prevenir perturbações ósseas) podem ter um risco mais elevado de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula.

[...]

4. Efeitos secundários possíveis

Desconhecido (não pode ser calculado com os dados disponíveis):

- Dor na boca, dentes e/ou mandíbula, inchaço ou não cicatrização de aftas na boca ou mandíbula, secreções, dormência ou sensação de peso na mandíbula ou um dente a abanar. Estes poderão ser sinais de lesão óssea na mandíbula (osteonecrose). Informe imediatamente o seu médico e dentista se observar estes sintomas enquanto estiver a ser tratado com <nome do medicamento> ou depois de interromper o tratamento.

Anexo III

Condições relativas à autorização de comercialização

Condições relativas à autorização de comercialização

As Autoridades competentes nacionais, coordenadas pelo Estado-membro de referência quando aplicável, deverão garantir que os seguintes requisitos são cumpridos pelos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado:

Medidas adicionais de minimização do risco:

O Titular da AIM deverá garantir que é implementado um cartão lembrete do doente com base no texto acordado nas conclusões científicas em relação à osteonecrose da mandíbula.

Anexo IV

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em janeiro de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	12 de março de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IAIN pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	11 de maio de 2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru pamidronat, concluziile științifice sunt următoarele:

În ceea ce privește riscul de osteonecroză a maxilarului (ONM), se recomandă revizuirea informațiilor referitoare la produs, în vederea reflectării cunoștințelor curente cu privire la ONM și a optimizării reducerii la minimum a riscului.

În plus, deși riscul de ONM poate fi bine cunoscut pentru medicii prescriptori, pentru pacienți este necesară conștientizarea aprofundată a acestui risc. Prin urmare, se consideră necesară implementarea unui card de reamintire pentru pacient, drept măsură de reducere la minimum a riscului în ceea ce privește ONM. Conținutul cardului de reamintire a fost aprobat de PRAC:

Acest card de reamintire conține informații importante legate de siguranță, pe care trebuie să le cunoașteți înaintea și în timpul tratamentului cu pamidronat <denumirea produsului> injecții pentru afecțiuni asociate cancerului

Medicul dumneavoastră v-a recomandat administrarea de pamidronat <denumirea produsului> injecții pentru prevenirea complicațiilor osoase (de ex., fracturi) cauzate de metastaze osoase sau cancere osoase <și indicațiile suplimentare, după caz, cu utilizarea aceleiași formulări ca în prospectul aprobat>.

A fost raportată <frecvența din informațiile referitoare la produs> o reacție adversă numită osteonecroză a maxilarului (ONM) la pacienții cărora li se administrează pamidronat <denumirea produsului> injecții pentru afecțiuni asociate cancerului. ONM poate apărea, de asemenea, după oprirea tratamentului.

Pentru a reduce riscul de apariție a osteonecrozei maxilarului, trebuie să luați următoarele măsuri de precauție:

Înainte de începerea tratamentului:

- Cereți-i medicului dumneavoastră să vă ofere informații despre ONM înainte de începerea tratamentului.
- Consultați-vă cu medicul dumneavoastră pentru a afla dacă este recomandată o examinare stomatologică înainte de a începe tratamentul cu pamidronat <denumirea produsului>.
- Spuneți-i medicului dumneavoastră/asistentei medicale (profesionistului din domeniul sănătății) dacă aveți vreo problemă la nivelul gurii sau al dinților.

Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale stomatologice (de ex., extracții dentare), care nu primesc îngrijire stomatologică de rutină sau care suferă de boli gingivale, sunt fumători, cărora li se administrează diferite tipuri de tratamente pentru cancer sau care au fost tratați anterior cu un bifosfonat (utilizat pentru tratarea sau prevenirea tulburărilor osoase) pot prezenta un risc crescut de apariție a ONM.

În timpul tratamentului:

- Trebuie să păstrați o bună igienă bucală, să vă asigurați că protezele dentare se potrivesc bine și să vi se efectueze controale stomatologice de rutină.
- Dacă vă aflați în tratament stomatologic sau veți fi supus unei intervenții chirurgicale stomatologice (de ex., extracții dentare), informați-l pe medicul dumneavoastră cu privire la faptul că sunteți tratat cu pamidronat <denumirea produsului>.
- Contactați-i imediat pe medicul dumneavoastră și pe medicul stomatolog dacă manifestați orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, cum sunt slăbirea dinților, durere sau umflare, răni care nu se vindecă sau secreții, deoarece acestea pot fi semne de osteonecroză a maxilarului.

Citiți prospectul pentru informații suplimentare.

Prin urmare, pe baza datelor prezentate în RPAS-ul(-urile) analizat(e), PRAC a considerat că se impun modificări ale informațiilor referitoare la medicamentele care conțin pamidronat.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru pamidronat, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța activă pamidronat este nemodificat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin pamidronat sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou a fost **subliniat și îngroșat**, iar textul șters a fost tăiat)

- Pct. 4.2

[...]

Pacientii tratați cu <denumirea produsului> trebuie să primească prospectul și cardul de reamintire pentru pacient.

- Pct. 4.4

Osteonecroză a maxilarului

În cadrul studiilor clinice și al experienței ulterioare punerii pe piață, la pacienții cărora li s-a administrat pamidronat s-a raportat mai puțin frecvent osteonecroză a maxilarului (ONM).

Începerea tratamentului sau o nouă cură terapeutică trebuie amânate la pacienții cu leziuni deschise nevindecate la nivelul tesutului moale din cavitatea bucală, cu excepția situațiilor care reprezintă urgențe medicale.

Înainte de tratamentul cu bifosfonati la pacienții cu factori de risc concomitenți se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice, însoțită de măsuri stomatologice profilactice adecvate și de o evaluare a raportului beneficiu-risc individual.

La evaluarea riscului de apariție a ONM pentru o anumită persoană trebuie luați în considerare următorii factori de risc:

- **Potența bifosfonatului (risc mai crescut pentru compușii foarte puternici), calea de administrare (risc mai crescut în cazul administrării parenterale) și doza cumulată de bifosfonati**
- **Cancer, afecțiuni comorbide (de ex., anemie, coagulopatii, infecție), fumatul**
- **Terapii concomitente: chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei (vezi pct. 4.5), radioterapie la nivelul gâtului și capului, corticosteroizi**
- **Antecedente de boală dentară, igienă bucală precară, boală periodontală, proceduri stomatologice invazive (de ex., extracții dentare) și proteze dentare care nu se potrivesc bine**

Toți pacienții trebuie încurajați să păstreze o igienă bucală adecvată, să efectueze controale stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome apărute la nivel bucal, cum sunt mobilitatea dentară, durerea sau umflarea sau absența vindecării inflamațiilor, sau secreții în timpul tratamentului cu <denumirea produsului>. În timpul tratamentului, procedurile stomatologice invazive trebuie efectuate numai după o evaluare atentă și trebuie evitate în preajma administrării de pamidronat.

Pentru pacienții la care apare osteonecroza maxilarului în timpul tratamentului cu bifosfonati, intervenția chirurgicală stomatologică poate exacerba afecțiunea. Pentru pacienții la care sunt necesare proceduri stomatologice, nu sunt disponibile date care să sugereze dacă întreruperea tratamentului cu bifosfonati reduce riscul de osteonecroză a maxilarului.

Planul de tratament pentru pacienții la care apare ONM trebuie stabilit pe baza unei colaborări strânse între medicul curant și un medic stomatolog sau chirurg stomatolog cu experiență legată de ONM.

Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu pamidronat, până la remiterea afecțiunii și diminuarea factorilor de risc asociați, atunci când este posibil.

Pct. 4.5

Se recomandă măsuri de precauție la administrarea de pamidronat și medicamente anti-angiogene, deoarece s-a observat o creștere a incidenței ONM la pacienții tratați concomitent cu aceste medicamente.

• Pct. 4.8

În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe trebuie adăugată/adăugate următoarea/următoarele reacție adversă/reacții adverse la rubrica Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv, cu frecvență necunoscută:

Osteonecroză a maxilarului

În plus, trebuie adăugat următorul text:

[...]

Osteonecroză a maxilarului

S-au raportat cazuri de osteonecroză (a maxilarului), predominant la pacienții cu cancer tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este <denumirea produsului> (vezi pct. 4.4). Multora dintre acești pacienți li se administrau, de asemenea, chimioterapie și corticosteroizi, mulți dintre ei având semne de infecție locală, incluzând osteomielită. Majoritatea raportărilor se referă la pacienți cu cancer, în urma extracțiilor dentare sau a altor intervenții chirurgicale stomatologice.

Prospectul

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze <denumirea produsului>

[...]

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra <denumirea produsului>, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți sau ați avut durere, umflare sau amorteală la nivelul maxilarului, o senzație de greutate la nivelul maxilarului sau slăbirea unui dinte. Este posibil ca medicul dumneavoastră să recomande efectuarea unei examinări dentare înainte de începerea tratamentului cu <denumirea produsului>.

- dacă vă aflați în tratament stomatologic sau urmează să fiți supus unei intervenții chirurgicale stomatologice, spuneți medicului dumneavoastră stomatolog că sunteți tratat cu <denumirea produsului> și informați-l pe medicul dumneavoastră cu privire la tratamentul stomatologic.

În timpul tratamentului cu <denumirea produsului>, trebuie să păstrați o bună igienă la nivelul gurii (care include spălarea pe dinți în mod regulat) și să vi se efectueze controale stomatologice de rutină.

Contactați-i imediat pe medicul dumneavoastră și pe medicul stomatolog dacă manifestați orice probleme la nivelul gurii sau al dinților, cum sunt slăbirea dinților, durere sau umflare, răni care nu se vindecă sau secreții, deoarece acestea pot fi semne ale unei afecțiuni numite osteonecroză a maxilarului.

Pacienții cărora li se administrează chimioterapie și/sau radioterapie, care iau steroizi, care sunt supuși unor intervenții chirurgicale stomatologice, care nu primesc îngrijire stomatologică de rutină sau care suferă de boli gingivale, sunt fumători sau care au fost tratați anterior cu un bifosfonat (utilizat pentru tratarea sau prevenirea tulburărilor osoase) pot prezenta un risc crescut de apariție a osteonecrozei maxilarului.

[...]

4. Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Durere la nivelul gurii, dinților și/sau maxilarului, umflare sau răni care nu se vindecă, în interiorul gurii sau maxilarului, secreții, amorteală sau senzație de greutate la nivelul maxilarului, sau slăbirea unui dinte. Acestea pot fi semne de deteriorare a osului maxilarului (osteonecroză). Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau medicului stomatolog dacă aveți astfel de simptome în timpul tratamentului cu <denumirea produsului> sau după oprirea tratamentului.

Anexa III

Condițiile autorizațiilor de punere pe piață

Condițiile autorizațiilor de punere pe piață

Autoritățile naționale competente, coordonate de către statul membru de referință, dacă este cazul, vor asigura îndeplinirea următoarelor condiții de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață:

Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului:

DAPP se asigură că este implementat un card de reamintire al pacientului, pe baza textului aprobat în cadrul concluziilor științifice, cu privire la osteonecroza maxilarului.

Anexa IV

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Ianuarie 2016 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	12 martie 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de tip IAIN de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	11 mai 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia {rozhodnutí} o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre pamidronát sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na riziko vzniku osteonekrózy čeľuste (osteonecrosis of the jaw, ONJ) odporúča sa revidovať informácie o lieku tak, aby obsahovali súčasné poznatky o ONJ a aby optimalizovali minimalizovanie rizika.

Okrem toho, aj keď je riziko vzniku ONJ pravdepodobne dobre známe u predpisujúcich lekárov, je potrebné ďalej upozorniť na takéto riziko pacientov. Preto sa považuje za opodstatnené zaviesť kartu s upozornením pre pacientov na minimalizovanie rizika týkajúce sa ONJ. Výbor PRAC odsúhlasil znenie tejto karty s upozornením:

Táto karta s upozornením obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, ktorých si musíte byť vedomý pred liečbou a počas liečby injekciami <názov lieku> obsahujúcimi pamidronát na liečbu ochorení súvisiacimi s nádorom

Váš lekár vám odporučil užívať injekcie <názov lieku> obsahujúce pamidronát na prevenciu pred vznikom kostných komplikácií (napr. zlomeniny) spôsobených kostnými metastázami alebo kostnými nádormi <a prípadne ďalšie indikácie s rovnakým znením, aké bolo použité v schválenej písomnej informácii pre používateľa>.

U <frekvencia z informácie o lieku> pacientov užívajúcich injekcie <názov lieku> obsahujúce pamidronát na ochorenia súvisiace s nádorom bol hlásený vedľajší účinok nazývaný osteonekróza čeľuste (ONJ) (poškodenie čeľustnej kosti). ONJ sa taktiež môže vyskytnúť po zastavení liečby.

Aby sa znížilo riziko vzniku osteonekrózy čeľuste, musíte vykonať niekoľko bezpečnostných opatrení:

Pred začatím liečby:

- Požiadajte svojho lekára, aby vás informoval o ONJ skôr, ako začnete liečbu.
- Opýtajte sa svojho lekára, či sa odporúča stomatologické vyšetrenie skôr, ako začnete liečbu liekom <názov lieku> obsahujúcim pamidronát.
- Povedzte to svojmu lekárovi/zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak máte akékoľvek problémy s ústnou dutinou alebo zubami.

Pacientom, ktorí podstupujú stomatologický chirurgický zákrok (napr. vytrhnutie zubov), ktorým nie je poskytovaná bežná stomatologická starostlivosť alebo majú ochorenie ďasien, ktorí sú fajčiari, ktorí užívajú rôzne druhy liečby nádorov alebo ktorí boli v minulosti liečení bisfosfonátom (na liečbu alebo prevenciu kostných porúch), môže hroziť vyššie riziko vzniku ONJ.

Počas liečby:

- Je potrebné dodržiavať správnu hygienu ústnej dutiny, kontrolovať, či vám zubné náhrady sedia správne a absolvovať bežné stomatologické kontroly.

- Ak sa liečite na ochorenie zubov alebo podstupujete stomatologický chirurgický zákrok (napr. vytrhnutie zubov), informujte o tom svojho lekára a povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite liekom <názov lieku> obsahujúcim pamidronát.
- Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo zubného lekára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek problémy s ústnou dutinou alebo so zubami, ako sú uvoľnenie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa boľavé miesta alebo výtok, keďže môže ísť o prejavy osteonekrózy čeľuste.

Ďalšie informácie si nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Preto vzhľadom na údaje uvedené v revidovanej správe (správach) PSUR výbor PRAC dospel k záveru, že zmeny týkajúce sa pamidronátu v informáciách o liekoch obsahujúcich pamidronát sú opodstatnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia {rozhodnutí} o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre pamidronát je výbor CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo pamidronát je bezo zmien za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie {rozhodnutia} o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má {majú} byť zmenené. Výbor CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce pamidronát, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný <registrované> liek
<lieky>**

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.2

[...]

Pacienti liečení liekom <názov lieku> musia dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu s upozornením pre pacientov.

- Časť 4.4

Osteonekróza čelúste

Osteonekróza čelúste (ONJ) bola menej často hlásená v klinických skúšaníach a pri používaní po uvedení lieku na trh u pacientov užívajúcich pamidronát.

Začatie liečby alebo nového cyklu liečby sa musí odložiť u pacientov s nezahojenými otvorenými léziami mäkkých tkanív ústnej dutiny okrem prípadov zdravotne naliehavých situácií.

Pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so súbežnými rizikovými faktormi sa odporúča stomatologické vyšetrenie s náležitým preventívnym stomatologickým zákrokom a individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

Pri hodnotení individuálneho rizika vzniku ONJ sa musia posúdiť nasledujúce rizikové faktory:

- Sila bisfosfonátu (vyššie riziko pri silnejších zlúčeninách), spôsob podania lieku (vyššie riziko pri parenterálnom podaní), kumulatívna dávka bisfosfonátu
- Nádor, komorbidné ochorenia (napr. anémia, koagulopatie, infekcie), fajčenie
- Súbežné liečby: chemoterapia, inhibítory angiogenézy (pozri časť 4.5), rádioterapia v oblasti krku a hlavy, kortikosteroidy
- Stomatologické ochorenie, nedostatočná hygiena ústnej dutiny, periodontálne ochorenie, invazívne stomatologické zákroky (napr. extrakcie zubov) v anamnéze a nesprávne priliehajúce zubné náhrady

Počas liečby liekom <názov lieku> je potrebné všetkých pacientov poučiť, aby dodržiavali správnu hygienu ústnej dutiny, absolvovali bežné stomatologické kontroly a okamžite hlásili akékoľvek príznaky v ústnej dutine, ako sú pohyblivosť zubov, bolesť alebo opuch alebo nehojace sa boľavé miesta alebo výtok. Počas liečby sa invazívne stomatologické zákroky majú vykonávať iba po dôkladnom posúdení a nesmú sa uskutočňovať v krátkom časovom odstupe od termínu podania pamidronátu.

Stomatologický chirurgický zákrok môže zhoršiť stav ochorenia u pacientov, u ktorých počas liečby bisfosfonátom vznikne osteonekróza čelúste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko vzniku osteonekrózy čelúste u pacientov, ktorí potrebujú stomatologické zákroky.

Plán manažmentu u pacientov, u ktorých vznikne ONJ, musí byť zostavený v úzkej spolupráci medzi ošetrojúcim lekárom a zubným lekárom alebo orálnym chirurgom s odbornosťou v oblasti ONJ.

Pokiaľ je to možné, musí sa zvážiť dočasné prerušenie liečby pamidronátom, kým ochorenie neustúpi a nezmiernia sa podieľajúce sa rizikové faktory.

Časť 4.5

Odporúča sa opatrnosť pri podávaní pamidronátu spolu s anti-angiogenetickými liekmi, keďže bol pozorovaný zvýšený výskyt ONJ u pacientov liečených súbežne týmito liekmi.

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov „Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva“ sa musí pridať nasledovná nežiaduca reakcia (reakcie) s frekvenciou „neznáma“:

Osteonekróza čelúste

Okrem toho sa musí pridať nasledovný text:

[...]

Osteonekróza čelúste

Prevažne u pacientov s rakovinou liečených liekmi na inhibíciu kostnej absorpcie, ako je <názov lieku>, boli hlásené prípady osteonekrózy (čelúste) (pozri časť 4.4). Mnohým z týchto pacientov bola podávaná chemoterapia a kortikosteroidy a vyskytovali sa u nich prejavy lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy. Väčšina hlásení sa týka pacientov s rakovinou po extrakcii zubov alebo iných stomatologických chirurgických zákrokoch.

Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete <názov lieku>

[...]

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať <názov lieku>, obráťte sa na svojho lekára:

– ak máte alebo ste mali bolesť, opuch alebo zníženú citlivosť čelúste, pocit ťažkej sánky alebo sa vám uvoľnil zub. Skôr, ako začnete liečbu liekom <názov lieku>, lekár vám môže odporučiť stomatologické vyšetrenie.

– ak sa liečite na ochorenie zubov alebo máte podstúpiť stomatologický chirurgický zákrok, povedzte svojmu zubnému lekárovi, že sa liečite liekom <názov lieku> a informujte svojho lekára o vašej stomatologickej liečbe.

Počas liečby liekom <názov lieku> musíte dodržiavať správnu hygienu úst (vrátane pravidelného čistenia si zubov) a absolvovať bežné kontroly u zubného lekára.

Ihneď kontaktujte svojho lekára a zubného lekára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek problémy s ústnou dutinou alebo so zubami, ako sú uvoľnenie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa boľavé miesta alebo výtok, keďže môže ísť o prejavy ochorenia, ktoré sa nazýva osteonekróza čelúste.

Pacientom, ktorí podstupujú chemoterapiu a /alebo rádioterapiu, ktorí užívajú steroidy, ktorí podstupujú stomatologický chirurgický zákrok, ktorým nie je poskytovaná bežná stomatologická starostlivosť, ktorí majú ochorenie ďasien, ktorí sú fajčiari, alebo ktorí boli v minulosti liečení bisfosfonátom (na liečbu alebo prevenciu kostných porúch), môže hroziť vyššie riziko vzniku osteonekrózy čelúste.

[...]

4. Možné vedľajšie účinky

Neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

– Bolesť v ústach, bolesť zubov alebo a/alebo čelúste, opuch alebo nehojace sa bolestivé miesta v ústach alebo v čelusti, výtok, znížená citlivosť alebo pocit ťažoby v čelusti, alebo uvoľnenie zuba. Môžu to byť prejavy poškodenia čelústnej kosti (osteonekróza). Ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zubnému lekárovi, ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky počas liečby liekom <názov lieku> alebo po zastavení liečby.

Príloha III

Podmienky vydania rozhodnutí o registrácii lieku

Podmienky vydania rozhodnutí o registrácii lieku

Príslušné vnútroštátne úrady koordinované referenčným členským štátom majú zabezpečiť, aby držiteľia rozhodnutia o registrácii splnili nasledujúce podmienky:

Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí implementáciu karty s upozornením pre pacientov v súlade s odsúhlaseným textom vo vedeckých záveroch týkajúcich sa osteonekrózy čeľuste.

Príloha IV

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh Január 2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	12. marca 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	11. máj 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev 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 pamidronat so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V zvezi z osteonekrozo čeljustnic je priporočljivo podatke o zdravilu popraviti tako, da bodo odražali trenutno znanje o osteonekrozi čeljustnic in optimizirali zmanjševanje tveganj.

Čeprav je tveganje osteonekroze čeljustnic predpisovalcem morda dobro znano, pa bolniki potrebujejo nadaljnje ozaveščanje o tovrstnem tveganju. Zato je treba izdati opozorilno kartico za bolnike kot dodaten ukrep za zmanjševanje tveganja za osteonekrozo čeljustnic. Odbor PRAC je sprejel besedilo na opozorilni kartici:

Ta opozorilna kartica vsebuje pomembne varnostne informacije, ki jih morate poznati pred in med zdravljenjem z injekcijami zdravila <ime zdravila>, ki vsebuje pamidronat, za zdravljenje z rakom povezanih obolenj.

Zdravnik je priporočil prejemanje injekcij zdravila <ime zdravila>, ki vsebuje pamidronat in ki pomaga preprečevati zaplete na kosteh (npr. zlome), ki jih povzročajo metastaze v kosteh ali kostni raki <in dodatne indikacije, kot je ustrezno, z uporabo enakega besedila, kot je navedeno v odobrenih navodilih za uporabo>.

O neželenem učinku, imenovanem osteonekroza čeljustnic (poškodba kosti v čeljusti) so poročali <pogostnost v zdravila> pri bolnikih, ki so prejeli injekcije zdravila <ime zdravila>, ki vsebuje pamidronat, za zdravljenje z rakom povezanih obolenj. Osteonekroza čeljustnic lahko nastopi tudi po prekinitvi zdravljenja.

Za zmanjšanje tveganja razvoja osteonekroze čeljustnic morate upoštevati naslednje previdnostne ukrepe:

Pred začetkom zdravljenja:

- Prosite zdravnika, naj vam svetuje v zvezi z osteonekrozo čeljustnic, preden začnete z zdravljenjem.
- Vprašajte zdravnika, ali priporoča zobozdravstveni pregled, preden se začnete zdraviti z zdravilom <ime zdravila>, ki vsebuje pamidronat.
- Zdravnika/medicinsko sestro (zdravstvenega delavca) obvestite, če imate kakršnekoli težave z usti ali zobmi.

Pri bolnikih, ki bodo imeli zobozdravstveno operacijo (npr. ekstrakcija zoba), nimajo redne zobozdravstvene oskrbe ali imajo obolenje dlesni, so kadilci, prejemajo različne vrste zdravil proti raku ali ki so se v preteklosti zdravili z difosfonati (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje obolenj kosti), je lahko tveganje za pojav osteonekroze čeljustnic večje.

Med zdravljenjem:

- Skrbeti morate za dobro ustno higieno, paziti, da se vam vaša proteza ustrezno prilega, in hoditi na rutinske preglede k zobozdravniku.

- Če si zdravite zobe ali če boste imeli zobozdravstveno operacijo (npr. ekstrakcija zoba), obvestite svojega zdravnika in povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom <ime zdravila>, ki vsebuje pamidronat.
- Takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika, če opazite kakršnekoli težave v ustih ali z zobmi, npr. majanje zob, bolečino ali otekanje, neceljenje ran ali izcedek, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnic.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

Odbor PRAC je zato na podlagi predstavljenih podatkov v redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravila (PSUR) menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo pamidronat.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom

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

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo pamidronat, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za
promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- Poglavje 4.2

[...]

Bolniki, zdravljeni z zdravilom <ime zdravila>, morajo prejeti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnike.

- Poglavje 4.4

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so občasno poročali pri bolnikih, ki so prejemali pamidronat v kliničnih preskušanjih ali so se z njim zdravili po začetku trženja zdravila.

Pri bolnikih z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba začetek zdravljenja oziroma nov cikel zdravljenja odložiti, razen v primeru nujnih stanj.

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z difosfonati priporočeno opraviti zobozdravniški pregled z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Pri oceni tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic pri posamezniku je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- **potentnost difosfonatov (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerki difosfonata;**
- **sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (npr. anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;**
- **sočasno zdravljenje: kemoterapija, zaviralci angiogeneze (glejte poglavje 4.5), zdravljenje z obsevanjem vratu in glave, kortikosteroidi;**
- **zobozdravstvene bolezni v anamnezi, slaba ustna higiena, parodontalne bolezni, invazivni zobozdravstveni postopki (npr. ekstrakcija zoba) in slabo prileganje protez.**

Vsem bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja z zdravilom <ime zdravila> skrbijo za dobro ustno higieno in redno hodijo na preglede k zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečine ali otekline, neceljenje ran ali izcedek, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Med zdravljenjem je potrebna previdnost pri izvajanju invazivnih zobozdravstvenih posegov, povsem pa se jim je treba izogibati v času blizu termina odmerjanja pamidronata.

Pri bolnikih, pri katerih se med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljustnic, utegne stomatološka operacija stanje poslabšati. Glede bolnikov, pri katerih so potrebni zobozdravstveni postopki, ni na voljo nikakršnih podatkov, ki bi kazali na to, ali prekinitev difosfonatnega zdravljenja zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic.

Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja s pamidronatom, dokler se stanje ne razreši in dokler se ne zmanjša vpliv prispevajočih dejavnikov tveganja, če je to mogoče doseči.

Poglavje 4.5

Pri uporabi pamidronata skupaj z antiangiogenimi zdravili je potrebna previdnost, saj so pri bolnikih, ki so sočasno prejemali ta zdravila, opažali povečano pogostnost osteonekroze čeljustnic.

- Poglavje 4.8

Organskemu sistemu „Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva“ je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo:

Osteonekroza čeljustnic

Poleg tega je treba dodati naslednje besedilo:

[...]

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi (čeljustnic) so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je zdravilo <ime zdravila> (glejte poglavje 4.4). Med temi bolniki so številni prejemali tudi kemoterapijo in kortikosteroide in imeli znake lokalne infekcije, vključno z osteomielitisom. Večina poročil se nanaša na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali drugih zobozdravniških operativnih posegih.

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo <ime zdravila>

[...]

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam dajo zdravilo <ime zdravila>, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste imeli bolečino, oteklino ali odrevenelost čeljusti, občutek pritiska v čeljusti ali če se vam maje zob. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom <ime zdravila> opravite zobozdravstveni pregled.

- če si zdravite zobe ali če boste imeli zobozdravstveno operacijo, povejte svojemu zobozdravniku, da se zdravite z zdravilom <ime zdravila>, in obvestite svojega zdravnika o zdravljenju zob.

V času zdravljenja z zdravilom <ime zdravila> morate skrbeti za dobro ustno higieno (kar vključuje redno čiščenje zob) in redno hoditi na rutinske preglede k zobozdravniku.

Zdravnika in zobozdravnika morate obvestiti takoj, če pride do kakršnihkoli težav v ustih oziroma z zobmi, na primer do majanja zoba, bolečine ali otekline, neceljenja ran ali izcedka, saj so to lahko znaki stanja, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnic.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo in/ali obsevanjem, ki jemljejo steroide, imajo zobozdravstveno operacijo, ki nimajo redne zobozdravstvene oskrbe, ki imajo obolenje dlesni, ki kadijo ali ki so se v preteklosti zdravili z difosfonati (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje obolenj kosti), je lahko tveganje za pojav osteonekroze čeljustnic večje.

[...]

4. Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- bolečina v ustih, zobeh in/ali čeljusti, oteklost ali neceljenje ran v ustni votlini ali čeljusti, izcedek, odrevenelost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba. To so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroze). Če med zdravljenjem ali po zaključku zdravljenja z zdravilom <ime zdravila> pride do navedenih simptomov, takoj obvestite svojega zdravnika in zobozdravnika.

Priloga III

Pogoji dovoljenja za promet z zdravilom

Pogoji dovoljenja za promet z zdravilom

Pristojni nacionalni organi, ki jih usklajuje referenčna država članica, kjer je to ustrezno, morajo zagotoviti, da bodo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom izpolnili naslednje pogoje:

Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil, da bo izdana opozorilna kartica za bolnike, ki bo temeljila na besedilu, sprejetem v znanstvenih zaključkih o osteonekrozi čeljustnic.

Priloga IV

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh januarja 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	12. marec 2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	11. maj 2016

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för pamidronat dras följande vetenskapliga slutsatser:

Beträffande risk för osteonekros i käken (osteonecrosis of the jaw, ONJ) rekommenderas att läkemedelsinformationen revideras för att återspegla aktuella kunskaper om ONJ och optimera riskminimering.

Dessutom; även om förskrivare väl känner till risken för ONJ kan patienter behöva ytterligare kunskaper om denna risk. Det anses därför motiverat att implementera ett påminnelsekort för patienter som en ytterligare riskminimeringsåtgärd för ONJ. Påminnelsekortets ordalydelse har godkänts av PRAC:

Detta påminnelsekort innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till före och under behandling med pamidronat <läkemedlets namn> -injektioner mot cancerrelaterade tillstånd

Din läkare har rekommenderat att du ska få injektioner av pamidronat <läkemedlets namn> för att förhindra skelettkomplikationer (t.ex. frakturer) som kan orsakas av skelettmetastaser eller skelettcancer <och ytterligare indikationer om så är lämpligt, med samma ordalydelse som i den godkända bipacksedeln>.

En biverkning benämnd osteonekros i käken (ONJ) (skelettskador i käken) har rapporterats <frekvens från produktinformation> hos patienter som fått injektioner med pamidronat <läkemedlets namn> mot cancerrelaterade tillstånd. ONJ kan också uppträda efter avslutad behandling.

För att minska risken för osteonekros i käken bör du iaktta följande försiktighetsåtgärder:

Före behandlingsstart:

- Be läkaren informera dig om ONJ innan du påbörjar behandlingen.
- Fråga läkaren om en tandundersökning rekommenderas innan du påbörjar behandling med pamidronat <produktnamn>.
- Tala om för läkaren/sköterskan (hälso- och sjukvårdspersonal) om du har några problem med munnen eller tänderna.

Risken för att utveckla ONJ kan vara högre hos patienter som genomgår tandkirurgi (t.ex. tandutdragningar) och som inte går på regelbundna tandläkarbesök, har tandköttsinflammation, är rökare, genomgår olika typer av cancerbehandlingar eller som tidigare behandlats med bisfosfonater (används för att behandla eller förebygga skelettsjukdomar).

Under behandlingen:

- Du bör hålla god munhygien, se till att eventuella tandproteser sitter bra och gå på regelbundna kontroller hos tandläkaren.

- Om du får någon typ av tandvård eller ska genomgå en tandoperation (t.ex. tandutdragningar), ska du informera din läkare och tala om för tandläkaren att du behandlas med pamidronat <läkemedlets namn>.
- Kontakta omedelbart din läkare och tandläkare om du drabbas av problem med munnen eller tänderna, till exempel tandlossning, smärta eller svullnad, sår som inte läker eller utsöndrar vätska, eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

Läs bipacksedeln för mer information.

Med hänsyn till data som presenterades i de granskade säkerhetsrapporterna (PSUR) ansåg PRAC därför att det var befogat att ändra mängden pamidronat i läkemedel som innehåller pamidronat.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för pamidronat anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen pamidronat är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller pamidronat för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

- Avsnitt 4.2

[...]

Bipacksedeln och påminnelsekortet ska lämnas till patienter som behandlas med <läkemedlets namn>.

- Avsnitt 4.4

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken har rapporterats som mindre vanligt förekommande i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen hos patienter som får pamidronat.

Start av behandling eller en ny behandlingsomgång bör uppskjutas hos patienter med oläkta öppna mjukdelslesioner i munnen, förutom vid medicinska nödsituationer.

En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård och en individuell nytta-riskbedömning rekommenderas innan behandling med bisfosfonater hos patienter med samtidiga riskfaktorer.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla ONJ:

- Potensen av bisfosfonaten (högre risk för högpotenta substanser), administreringsväg (högre risk vid parenteral administrering) och bisfosfonatens kumulativa dos
- Cancer, komorbida tillstånd (t.ex. anemi, koagulationsrubbningar, infektion), rökning
- Samtidig behandling: kemoterapi, angiogeneshämmare (se avsnitt 4.5), strålbehandling mot hals och huvud, kortikosteroider
- Tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp (t.ex. tandextraktioner) och dåligt anpassad tandprotes

Alla patienter bör uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta eller svullnad eller sår som inte läker eller vätskar under behandling med <läkemedlets namn>. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp utföras endast efter noggrant övervägande och bör undvikas i nära anslutning till pamidronatadministrering. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under tiden de behandlas med bisfosfonater kan tandkirurgi medföra att tillståndet förvärras. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga data tillgängliga som ger indikation om att avbruten behandling med bisfosfonater minskar risken för osteonekros i käken.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör inrättas i nära samarbete mellan behandlande läkare och en tandläkare eller käkkirurg med expertis inom ONJ.

Tillfällig avbrytande av pamidronatbehandling bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

Avsnitt 4.5

Försiktighet ska iakttas när pamidronat administreras med antiangiogena läkemedel eftersom en ökad incidens av ONJ har observerats hos patienter som behandlas med dessa läkemedel samtidigt.

- Avsnitt 4.8.

Följande negativa verkningar ska läggas till under organsystemet Muskuloskeletala systemet och bindväv med frekvensen Ingen känd frekvens:

Osteonekros i käken

Följande text ska också läggas till:

[...]

Osteonekros i käken

Fall av osteonekros (i käken) har rapporterats i huvudsak hos cancerpatienter som behandlats med läkemedel som hämmar benresorption, t.ex. <läkemedlets namn> (se avsnitt 4.4). Flera av dessa patienter fick också kemoterapi och kortikosteroider, och hade tecken på lokal infektion inkluderande osteomyelit. Majoriteten av rapporterna hänför sig till cancerpatienter som har genomgått tandextraktioner eller andra tandkirurgiska ingrepp.

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du får <läkemedlets namn>

[...]

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du får <läkemedlets namn>:

- om du har eller har haft smärta, svullnad eller domningar i käken, en känsla av tyngd i käken eller att någon tand lossnat. Din läkare kan rekommendera dig att genomgå en tandundersökning innan du börjar behandlingen med <läkemedlets namn>.

- om du är under tandbehandling eller ska genomgå tandkirurgi, informera din tandläkare att du behandlas med <läkemedlets namn> och informera din läkare om din tandbehandling.

Medan du behandlas med <läkemedlets namn> bör du upprätthålla en god munhygien (inklusive ordinarie tandborstning) och gå på regelbundna tandkontroller.

Kontakta din läkare och tandläkare omedelbart om du upplever några problem med din mun eller tänder, till exempel lösa tänder, smärta eller svullnad, sår som inte läker eller vätskar, eftersom detta kan vara tecken på ett tillstånd som kallas osteonekros i käken.

Patienter som genomgår kemoterapi och/eller strålbehandling, som tar steroider, som genomgår tandkirurgi, som inte får regelbunden tandvård, som har tandköttspåre, som är rökare eller som tidigare behandlats med en bisfosfonat (används för att behandla eller förhindra bensjukdomar) kan ha en högre risk att utveckla osteonekros i käken.

[...]

4. Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Smärta i munnen, tänder och/eller käke, svullnad eller sår som inte läker på insidan av munnen eller käken, varbildning, domningar eller en känsla av tyngd i käken eller tandlossning. Detta kan vara tecken på benskada i käken (osteonekros). Informera omedelbart din läkare och tandläkare om du upplever sådana symtom medan du behandlas med <läkemedlets namn> eller efter avslutad behandling.

Bilaga III

Villkor för godkännande för försäljning

Villkor för godkännande för försäljning

Nationella behöriga myndigheter, samordnade av referensmedlemsstaten om tillämpligt, ska säkerställa att följande villkor uppfylls av innehavarna av godkännande för försäljning:

Ytterligare riskminimeringsåtgärder:

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att ett påminnelsekort för patient, baserat på den överenskomna texten i de vetenskapliga slutsatserna avseende osteonekros i käken implementeras.

Bilaga IV

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Januari 2016 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	12 mars 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11 maj 2016