



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22. Januar 2015
EMA/PRAC/63324/2015
Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC)

Empfehlungen des PRAC zu Signalen für die Aktualisierung der Produktinformation

Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 6. bis 9. Januar 2015

1. Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Simvastatin – Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) (EPITT no 18140)

Nach Prüfung der vorliegenden Daten aus der Literatur kam der PRAC zu dem Schluss, dass durch die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen (MAHs) von Arzneimitteln, die Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin oder Lovastatin enthalten, innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige zur Ergänzung der Produktinformationen (siehe unten, neuer Text ist unterstrichen) einzureichen ist:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC):

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen:

Muskuloskelettale Erkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Packungsbeilage:

Abschnitt 2:

Informieren Sie ebenfalls Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen anhaltende Muskelschwäche auftritt. Zur Diagnose und Behandlung dieses Zustands sind möglicherweise weitere Untersuchungen und Arzneimittel notwendig.

Abschnitt 4:

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit: Anhaltende Muskelschwäche.



2. Gadodiamid; Gadopentetsäure; Gadoversetamid – Nephrogene systemische Fibrose bei Patienten mit akuter Nierenschädigung (EPI TT no 408)

Nach Bewertung der verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Omniscan, Optimark und Magnevist innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige zur Änderung der Produktinformationen (siehe unten, neuer Text ist unterstrichen / zu streichender Text ist ~~durchgestrichen~~) einzureichen ist. Die Packungsbeilagen sind entsprechend zu ändern. Nach Abschluss der Änderungsanzeige für die oben genannten Produkte müssen alle pharmazeutischen Unternehmer die Produkte mit demselben Wirkstoff in Verkehr bringen eine entsprechende Änderungsanzeige einreichen.

Änderungen der SmPC für Omniscan (Gadodiamid) und Magnevist (Gadopentetsäure)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

<Phantasiename> darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73m²) und/oder akuter Nierenschädigung sowie bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

<Phantasiename> darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73m²) und/oder akuter Nierenschädigung, bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase sowie bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Vor Verabreichung von <Phantasiename> sollten alle Patienten anhand von Labortests auf eine Nierenfunktionsstörung hin untersucht werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von <Phantasiename> und einigen anderen Gadolinium enthaltenden Kontrastmitteln wurden bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73m²) und/oder akuter Nierenschädigung Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet. <Phantasiename> ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, sind besonders gefährdet, da bei dieser Patientengruppe die Inzidenz von akutem Nierenversagen hoch ist. <Phantasiename> darf daher bei ~~Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz~~, bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase und bei Neugeborenen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Änderung der SmPC für Optimark (Gadoversetamid)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Nieren- und Leberinsuffizienz

Optimark darf bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73m²) und/oder akuter Nierenschädigung sowie bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen haben bzw. bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

[...]

Optimark darf nicht angewendet werden

- bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73m²) und/oder akuter Nierenschädigung;
- bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen haben oder
- bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase und
- bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Vor Verabreichung von Optimark sollten alle Patienten anhand von Labortests auf eine Nierenfunktionsstörung hin untersucht werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Optimark und einigen anderen Gadolinium enthaltenden Kontrastmitteln wurden bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73m²) und/oder akuter Nierenschädigung Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet. Optimark ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen bzw. unterzogen haben, sind besonders gefährdet, da bei dieser Patientengruppe die Inzidenz von akutem Nierenversagen hoch ist. Optimark darf daher bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen bzw. unterzogen haben, sowie bei Neugeborenen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

3. Lithium – Solid renal tumours (EPITT no 18090)

Angesichts der verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Datenlage ausreichend ist, um zu der Schlussfolgerung zu gelangen, dass die langfristige Anwendung von Lithium zu Mikrozysten, Onkozytomen und Ductus Bellini-Karzinomen der Niere führen kann. Durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Lithium enthalten, ist daher innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige zur Ergänzung der Produktinformationen (siehe unten, neuer Text ist unterstrichen) einzureichen. Darüber hinaus sollten routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen durchgeführt werden, um die Risiken besser zu charakterisieren.

SmPC:

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierentumoren: Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren Lithium erhalten haben, wurden Fälle von Mikrozysten, Onkozytomen und Ductus Bellini-Karzinomen der Niere berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufigkeit nicht bekannt: Mikrozysten, Onkozytome und Ductus Bellini-Karzinome der Niere (bei Langzeitbehandlung) (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsbeilage:

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Nierentumoren: Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, die über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren Lithium erhalten haben, besteht möglicherweise ein Risiko für die Entwicklung von gut- bzw. bösartigen Nierentumoren (Mikrozysten, Onkozytome oder Ductus Bellini-Karzinom der Niere).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit nicht bekannt: Gutartige/bösartige Nierentumoren (Mikrozysten, Onkozytome und Ductus Bellini-Karzinome der Niere) (bei Langzeitbehandlung).

Homöopathische Produkte, die Lithium enthalten, sind von dieser Empfehlung des PRAC nicht betroffen.

4. Paroxetin – Aggression (EPITT Nr. 18089)

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass durch alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Paroxetin enthalten, innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige zur Ergänzung der Produktinformation (Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [SmPC] und der Packungsbeilage) wie nachfolgend beschrieben (neuer Text ist unterstrichen) einzureichen ist.

SmPC:

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen:

Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeit „nicht bekannt“: Aggression

Fußnote - Fälle von Aggression wurden nach der Markteinführung beobachtet

Packungsbeilage:

Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich:

Häufigkeit „nicht bekannt“: Aggression

5. Valproat und verwandte Stoffe – Mitochondriale Toxizität (EPITT Nr. 17956)

Angesichts der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten und der Empfehlung der Pharmakogenomik-Arbeitsgruppe gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass ausreichend Nachweise vorliegen, um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Valproat und der Verschlechterung zugrunde liegender mitochondrialer Erkrankungen, einschließlich des Risikos einer Hepatotoxizität, die vorwiegend bei Patienten auftritt, die unter POLG-Mutationen (Mutationen in der mitochondrialen DNA-Polymerase Gamma) leiden, zu stützen.

Durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Valproat (und verwandte Stoffe) enthalten, ist innerhalb von zwei Monaten eine Änderungsanzeige zur Änderung der Produktinformation wie nachfolgend beschrieben (neuer Text ist unterstrichen) vorzulegen.

SmPC:

4.3. Gegenanzeigen

Valproat darf nicht angewendet werden bei Patienten, die unter mitochondrialen Erkrankungen leiden, die durch Mutationen in dem das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodierenden Kernen verursacht sind, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, sowie bei Kindern im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4) besteht.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung bzw. mit Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung

Valproat kann die klinischen Anzeichen für zugrunde liegende mitochondriale Erkrankungen, die durch Mutationen der mitochondrialen DNA oder auch des kernkodierten POLG-Gens verursacht werden, auslösen oder verstärken. So wurde von Patienten mit angeborenen neurometabolischen Erkrankungen, die durch Mutationen im Gen für das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) verursacht werden, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, eine höhere Rate an durch Valproat induzierten Fällen von akutem Leberversagen und leberbedingten Todesfällen gemeldet.

POLG-verwandte Erkrankungen sollten vermutet werden bei Patienten mit entsprechender familiärer Belastung oder Symptomen, die auf eine POLG-verwandte Erkrankung hinweisen, einschließlich nicht geklärter Enzephalopathie, refraktärer Epilepsie (fokal, myoklonisch), Status epilepticus bei Vorstellung, Entwicklungsverzögerung, psychomotorischer Regression, axonaler sensomotorischer Neuropathie, Myopathie, zerebellarer Ataxie, Ophthalmoplegie oder komplizierter Migräne mit okzipitaler Aura. Die Untersuchung auf POLG-Mutationen sollte in Einklang mit der derzeitigen klinischen Praxis für die diagnostische Bewertung solcher Erkrankungen erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Packungsbeilage

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von <Arzneimittelbezeichnung> beachten?

<Arzneimittelbezeichnung> darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden,
wenn Sie einen genetischen Defekt haben, der eine mitochondriale Erkrankung verursacht (z. B. Alpers-Huttenlocher-Syndrom)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal>, bevor Sie <Arzneimittelbezeichnung> <einnehmen> <anwenden>:

Ihnen ist bekannt, dass es in Ihrer Familie eine durch einen genetischen Defekt verursachte mitochondriale Erkrankung gibt.