



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 janvier 2015
EMA/PRAC/63307/2015 Corr.¹
Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

Recommandations du PRAC sur des signaux pour une mise à jour de l'information relative au produit

Adoptées les 6-9 janvier 2015 par le PRAC

1. Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, simvastatine – myopathie nécrosante à médiation immunitaire (IMNM) (EPITT no 18140)

Ayant pris en compte les preuves disponibles dans la littérature, le PRAC a conclu que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché des produits contenant de l'atorvastatine, la simvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la pitavastatine ou la lovastatine devraient déposer une modification, dans le délai de deux mois, afin de modifier l'information relative au produit, comme décrit plus bas (nouveau texte souligné).

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) :

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Rubrique 4.8 – Effets indésirables:

troubles musculosquelettiques:

Fréquence indéterminée: myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4)

Notice :

Rubrique 2:

Prévenez également votre médecin ou votre pharmacien si vous avez une faiblesse musculaire constante. Des examens complémentaires et un traitement peuvent être nécessaires pour la diagnostiquer et la traiter.

Rubrique 4:

Effets indésirables de fréquence indéterminée: faiblesse musculaire constante.



2. Gadodiamide; acide gadopentétique; gadoversétamide – Fibrose néphrogénique systémique chez les patients présentant une lésion rénale aiguë¹ (EPITT no 408)

Ayant pris en compte les preuves disponibles, le PRAC a conclu que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché des produits Omniscan, Optimark et Magnevist devraient déposer une modification, dans le délai de deux mois, afin de modifier l'information relative au produit, comme décrit plus bas (nouveau texte souligné / texte à retirer ~~barré~~). La notice devrait être modifiée en conséquence. Suite à la modification de l'autorisation de mise sur le marché de ces produits, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché de tout produit contenant les mêmes substances actives devraient déposer une demande de modification respective.

Modifications du RCP pour Omniscan (gadodiamide) et Magnevist (acide gadopentétique)

4.2 Posologie et mode d'administration

[...]

Insuffisance rénale

<nom de fantaisie> est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance estimée de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou une lésion rénale aiguë¹ et chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique (voir rubrique 4.3).

4.3 Contre-indications

<nom de fantaisie> est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance estimée de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou une lésion rénale aiguë¹, chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique et chez les nouveaux nés âgés de 4 semaines ou moins (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Patients présentant une insuffisance rénale

Avant l'administration de <nom de fantaisie>, tous les patients doivent subir des examens de laboratoire en vue de dépister une altération de la fonction rénale.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de <nom de fantaisie> et de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou une lésion rénale aiguë¹. <nom de fantaisie> est contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique 4.3). Les patients devant subir une transplantation hépatique sont particulièrement à risque car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Par conséquent, <nom de fantaisie> ne doit pas être utilisé ~~chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère~~, chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique et chez les nouveaux nés (voir rubrique 4.3).

¹ The initial version published on 18/02 2015 read: 'blessure hépatique aiguë' (amended on 08/04/2015).

Modifications du RCP pour Optimark (gadoversétamide)

4.2 Posologie et mode d'administration

[...]

Insuffisance rénale et hépatique

Optimark est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (Débit de Filtration Glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou d'une lésion rénale aiguë¹ et chez les patients qui ont subi une transplantation hépatique ou qui se trouvent dans la période péri-opératoire d'une transplantation hépatique (voir rubrique 4.3).

4.3 Contre-indications

[...]

L'utilisation d'Optimark est contre-indiquée

- chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou lésion rénale aiguë¹,
- chez les patients qui ont subi une transplantation hépatique,
- chez les patients qui se trouvent dans la période périopératoire d'une transplantation hépatique et
- chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Patients présentant une insuffisance rénale

Avant l'administration d'Optimark, tous les patients doivent subir des examens de laboratoire en vue de dépister une altération de la fonction rénale.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés lors de l'utilisation d'Optimark et de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère chronique ou aiguë (Débit de Filtration Glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou une lésion rénale aiguë¹. Optimark est contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique 4.3). Les patients ayant eu ou devant subir une transplantation hépatique sont un groupe à risque car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée chez ces patients. Optimark ne doit donc pas être utilisé chez les patients qui ont eu ou qui vont subir une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés (voir rubrique 4.3).

3. Lithium – Tumeurs solides du rein (EPITT no 18090)

À la lumière des données disponibles, le PRAC a conclu à des preuves suffisantes pour soutenir qu'une utilisation à long terme du lithium est susceptible d'entraîner des microkystes, oncocytomes et carcinomes rénaux des tubes collecteurs. Par conséquent, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du lithium devraient déposer une modification, dans le délai de deux mois, afin de modifier l'information relative au produit, comme décrit plus bas (nouveau texte

¹ The initial version published on 18/02/2015 read: 'blessure hépatique aiguë' (amended on 08/04/2015).

souligné). En plus, des activités de pharmacovigilance de routine devraient être entreprises pour mieux caractériser le risque.

RCP :

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tumeurs rénales : des cas de microkystes, oncocytomes et carcinomes rénaux des tubes collecteurs ont été signalés chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ayant reçu du lithium pendant plus de 10 ans (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Troubles rénaux et urinaires:

Fréquence indéterminée: microkystes, oncocytome et carcinome rénal des tubes collecteurs (lors d'une thérapie à long terme) (voir rubrique 4.4).

Notice :

2. Quelles sont les informations à connaître avant de <prendre> <utiliser> <nom de produit>

Mises en garde et précautions:

Tumeurs rénales: les patients présentant une grave insuffisance rénale qui ont reçu du lithium pendant plus de 10 ans peuvent avoir un risque de développement d'une tumeur rénale bénigne ou maligne (microkystes, oncocytome ou carcinome rénal des tubes collecteurs).

4. Quels sont les effets indésirables éventuels:

Fréquence indéterminée: tumeurs rénales bénignes/malignes (microkystes, oncocytome et carcinome rénal des tubes collecteurs) (lors d'une thérapie à long terme).

Cette recommandation du PRAC ne s'applique pas aux produits homéopathiques contenant du lithium.

4. Paroxétine – Agression (EPITT no 18089)

Ayant pris en compte toutes les données disponibles, le PRAC a conclu que tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché des produits contenant de la paroxétine devraient déposer une modification, dans le délai de deux mois, afin de modifier l'information relative au produit (rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit et la notice), comme décrit plus bas (nouveau texte souligné).

RCP :

Rubrique 4.8 – Effets indésirables:

Troubles psychiatriques

Fréquence 'indéterminée': agression

Note de bas de page – des cas d'agression ont été observés lors de l'expérience après la mise sur le marché

Notice :

Rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels:

Fréquence 'indéterminée': agression

5. Valproate et substances apparentées – Toxicité mitochondriale (EPITT no 17956)

À la lumière des données fournies par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et du conseil donné par le Groupe de travail sur la pharmacogénomique, le PRAC a conclu à des preuves suffisantes pour soutenir une association causale entre le valproate et l'aggravation de la maladie mitochondriale sous-jacente, y compris le risque d'hépatotoxicité qui se présente surtout chez les patients souffrant des mutations de la POLG (polymérase gamma).

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du valproate (et des substances apparentées) devraient déposer une modification, dans le délai de deux mois, afin de modifier l'information relative au produit comme décrit plus bas (nouveau texte souligné).

RCP :

4.3. Contre-indications

Le valproate est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles mitochondriaux connus, causés par des mutations du gène nucléaire codant l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié à la POLG (voir la rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Patients présentant la maladie mitochondriale connue ou suspectée

Le valproate peut déclencher ou aggraver des signes cliniques de la maladie mitochondriale sous-jacente causée par des mutations de l'ADN mitochondrial ainsi que du gène nucléaire codant la POLG. Notamment, des cas d'insuffisance hépatique aiguë induite par le valproate et des décès liés ont été signalés à un taux plus élevé chez les patients présentant des syndromes héréditaires neurométaboliques causés par des mutations du gène de l'enzyme mitochondriale polymérase γ (POLG), par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher.

Des troubles liés à la POLG devraient être soupçonnés chez les patients présentant des antécédents familiaux ou des symptômes évoquant un trouble lié à la POLG, y compris, entre autres, une encéphalopathie inexpliquée, une épilepsie réfractaire (focale, myoclonique), un état de mal épileptique à la présentation, des retards développementaux, une régression psychomotrice, une neuropathie axonale sensitivo-motrice, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, une ophthalmoplégie, ou une migraine compliquée avec aura occipitale. Pour une évaluation diagnostique de tels troubles, un test des mutations de la POLG devrait être effectué, conformément à la pratique clinique actuelle (voir la rubrique 4.3).

Notice :

Rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de <prendre> <utiliser> <nom de produit>

Ne <prenez> <utilisez> jamais <nom de produit> :

si vous avez un problème génétique causant un trouble mitochondrial (par ex. le syndrome d'Alpers-Huttenlocher)

Mises en garde et précautions

Consultez votre médecin <ou> <pharmacien> <ou infirmière> avant de <prendre> <utiliser> <nom de produit> :

Vous savez qu'il y a un problème génétique causant un trouble mitochondrial dans votre famille.