



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2015. január 22.

EMA/PRAC/63309/2015EMA/PRAC/63309/2015

Farmakovigilancia kockázatértékelő bizottság (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee- PRAC)

## PRAC ajánlások a kísérőiratok frissítését igénylő szignálokkal kapcsolatban

A PRAC 2015. január 6–9-i ülésén elfogadva

### 1. Atorvasztatin, fluvasztatin, lovasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, szimvasztatin – Immunmediált nekrotizáló miopátia (IMNM) (EPITT no 18140)

A szakirodalomban rendelkezésre álló bizonyítékokat figyelembe véve a PRAC egyetértett azzal, hogy az atorvasztatin, szimvasztatin, pravasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin vagy lovasztatin tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedély jogosultjainak két hónapon belül módosítást kell benyújtania a kísérőiratok alább leírtak szerinti módosítására vonatkozóan (az új szöveg aláhúzva).

#### Alkalmazási előírás:

4.4 pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

Nagyon ritkán előfordult immunmediált nekrotizáló miopátia (IMNM) bizonyos sztatinokkal való kezelés alatt vagy után. Az IMNM-t tartós proximális izomgyengeség és emelkedett szérum kreatin-kináz értékek jellemzik, amelyek a sztatin-kezelés megszakítása ellenére fennmaradnak.

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások:

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei :

Gyakoriság „nem ismert”: Immunmediált nekrotizáló miopátia (lásd a 4.4 pontot)

#### Betegtájékoztató:

2. pont:

Számoljon be kezelőorvosának vagy gyógyszerészének az esetleges izomgyengeségről is, amennyiben az folyamatosan fennáll. További vizsgálatokra és gyógyszerekre lehet szükség ennek diagnosztizálása és kezelése céljából.

4. pont:

„Nem ismert” gyakoriságú mellékhatások: Folyamatosan fennálló izomgyengeség.



## 2. Gadodiamid; gadopenténsav; gadoverszetamid – nefrogén szisztémás fibrózis akut vesesérülésben szenvedőknél (EPITT no 408)

A rendelkezésre álló bizonyítékokat figyelembe véve a PRAC egyetértett azzal, hogy az Omniscan, az Optimark és a Magnevist forgalomba hozatali engedély jogosultjának két hónapon belül módosítást kell benyújtania a kísérőiratok alább leírtak szerinti módosítására vonatkozóan (az új szöveg aláhúzva/a törlendő szöveg áthúzva). A betegtájékoztatókat ennek megfelelően frissíteni kell. Ezen készítmények forgalomba hozatali engedélyének módosításait követve a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak bármely, ugyanezen hatóanyagot tartalmazó készítményre vonatkozóan külön módosítást kell benyújtaniuk.

### Az alkalmazási előírásnak az Omniscanra (gadodiamid) és a Magnevistre (gadopenténsav) vonatkozó módosításai

#### 4.2 Adagolás és alkalmazás

[...]

Vesekárosodás

<a készítmény neve> ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (GFR<30ml/perc/1,73m<sup>2</sup>) és/vagy akut vesesérülésben szenvedő, valamint májtranszplantáció perioperatív időszakában lévő betegeknél (lásd a 4.3 pontot).

#### 4.3 Ellenjavallatok

<a készítmény neve> ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (GFR<30ml/perc/1,73m<sup>2</sup>) és/vagy akut vesesérülésben szenvedő betegeknél, májtranszplantáció perioperatív időszakában lévő betegeknél, valamint újszülötteknél 4 hetes korig (lásd a 4.4 pontot).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[...]

Károsodott vesefunkciójú betegek

<a készítmény neve> beadása előtt laboratóriumi vizsgálattal minden beteget szűrni kell elégtelen vesefunkcióra.

Beszámoltak nefrogén szisztémás fibrózis (NSF) előfordulásáról <a készítmény neve> és egyéb gadolinium-tartalmú kontrasztanyagok használatával összefüggésben súlyos akut vagy krónikus veseelégtelenségben (GFR <30ml/perc/1,73m<sup>2</sup>) és/vagy akut vesesérülésben szenvedő betegeknél. <a készítmény neve> ellenjavallt ezeknél a betegeknél (lásd a 4.3 pontot). Májtranszplantáción áteső betegeknél különösen magas a kockázat, mivel az akut veseelégtelenség gyakorisága magasabb ebben a csoportban. Ezért <a készítmény neve>-t tilos ~~súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél~~, májtranszplantáció perioperatív időszakában lévő betegeknél, valamint újszülötteknél alkalmazni (lásd a 4.3 pontot).

### Az alkalmazási előírásnak az Optimarkra (gadoverszetamid) vonatkozó módosításai

#### 4.2 Adagolás és alkalmazás

[...]

Vese- és májkárosodás

Az Optimark ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (GFR<30ml/perc/1,73m<sup>2</sup>) és/vagy akut vesesérülésben szenvedő, valamint májtranszplantáción átesett vagy májtranszplantáció perioperatív időszakában lévő betegeknél (lásd a 4.3 pontot).

#### 4.3 Ellenjavallatok

[...]

Az Optimark ellenjavallt

- súlyos vesekárosodásban (GFR<30ml/perc/1,73m<sup>2</sup>) és/vagy akut vesesérülésben szenvedő betegeknél,
- májtranszplantáción átesett betegeknél vagy
- májtranszplantáció perioperatív időszakában lévő betegeknél és
- újszülötteknél 4 hetes korig (lásd a 4.4 pontot).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

[...]

Károsodott vesefunkciójú betegek

Optimark beadása előtt laboratóriumi vizsgálattal minden beteget szűrni kell elégtelen vesefunkcióra.

Beszámoltak nefrogén szisztémás fibriózis (NSF) előfordulásáról Optimark és bizonyos gadolinium-tartalmú kontrasztanyagok használatával összefüggésben súlyos akut vagy krónikus vesekárosodásban (GFR <30ml/perc/1,73m<sup>2</sup>) és/vagy akut vesesérülésben szenvedő betegeknél. Az Optimark ellenjavallt ezeknél a betegeknél (lásd a 4.3 pontot). Májtranszplantáción átesett vagy jelenleg áteső betegeknél különösen magas a kockázat, mivel az akut veseelégtelenség gyakorisága magasabb ebben a csoportban. Ezért az Optimarkot tilos májtranszplantáción átesett vagy jelenleg áteső betegeknél és újszülötteknél alkalmazni. (lásd a 4.3 pontot).

### 3. Lítium – szolid vesetumorok (EPITT no 18090)

A rendelkezésre álló adatok tükrében a PRAC egyetértett azzal, hogy elegendő bizonyíték áll rendelkezésre annak megállapításához, hogy a lítium hosszú távú használata mikrociszták, oncocytomák és gyújtócsatorna karcinóma kialakulásához vezethet. Ezért a lítium tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedély jogosultjainak két hónapon belül módosítást kell benyújtania a kísérőiratok alább leírtak szerinti módosítására vonatkozóan (az új szöveg aláhúzva). Továbbá rutin farmakovigilancia elvégzése szükséges a kockázat pontosabb jellemzése érdekében.

#### Alkalmazási előírások:

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesetumorok: Mikrociszták, oncocytomák és gyújtócsatorna karcinóma előfordulásáról számoltak be azoknál a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik több mint 10 éven keresztül szedtek lítiumot (lásd a 4.8 pontot).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Gyakoriság „nem ismert”: Mikrociszták, oncocytoma és gyűjtőcsatorna karcinóma (hosszú távú kezelésnél) (lásd 4.4 pont).

**Betegtájékoztató:**

2. Tudnivalók a(z) <készítmény neve> <szedése> <alkalmazása> előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések:

Vesetumороk: Azoknál a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik több mint 10 éven keresztül szedtek lítiumot, magasabb a kockázata a jóindulatú vagy rosszindulatú vesetumороk kialakulásának (mikrociszták, oncocytoma és gyűjtőcsatorna karcinóma).

4. Lehetséges mellékhatások:

Gyakoriság „nem ismert”: Jóindulatú/rosszindulatú vesetumороk (mikrociszták, oncocytoma és gyűjtőcsatorna karcinóma) (hosszú távú kezelésnél).

Jelen PRAC ajánlás nem vonatkozik a lítium tartalmú homeopátiás szerekre.

## 4. Paroxetin – Agresszió (EPITT no 18089)

A rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve a PRAC egyetértett azzal, hogy a paroxetin tartalmú készítményekkel rendelkező minden forgalomba hozatali engedély jogosultnak két hónapon belül módosítást kell benyújtania a kísérőiratok (az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató 4.8 pontja) alább leírtak szerinti módosítására vonatkozóan (az új szöveg aláhúzva).

**Alkalmazási előírás:**

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások:

Pszichiátriai kórképek

Gyakoriság „nem ismert”: agresszió

Lábjegyzet – a gyógyszer forgalomba hozatalát követően az agresszió eseteit észlelték

**Betegtájékoztató:**

4. pont – Lehetséges mellékhatások:

Gyakoriság „nem ismert”: agresszió

## 5. A valproát és a vele rokon hatóanyagok – Mitokondriális toxicitás (EPITT no 17956)

Tekintettel a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott adatokra és a farmakogenomikai munkacsoporttól kapott tanácsra, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy elégséges bizonyíték áll rendelkezésre a valproát és a fennálló mitokondriális betegségek súlyosbodása közötti ok-okozati kapcsolat alátámasztására, beleértve a hepatotoxicitás kockázatát, amely főként POLG (polimeráz gamma) mutációkban szenvedő betegeknél fordul elő.

A valproátot (és vele rokon hatóanyagokat) tartalmazó készítményekkel rendelkező forgalomba hozatali engedély jogosultaknak két hónapon belül módosítást kell benyújtaniuk a kísérőiratok az alább leírtak szerinti módosítására vonatkozóan (az új szöveg aláhúzva).

### **Alkalmazási előírás:**

#### 4.3. Ellenjavallatok

A valproát ellenjavallt olyan betegeknél, akiknél ismert, hogy a polimeráz  $\gamma$  (POLG) mitokondriális enzimet kódoló nukleáris gén mutációi által okozott mitokondriális betegségekben (pl. Alpers-Huttenlocher szindrómában) szenvednek, valamint olyan két év alatti gyermekeknél, akik vélhetően POLG-gal kapcsolatos betegségben szenvednek (lásd a 4.4 pontot).

#### 4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

##### Ismerten vagy vélhetően mitokondriális betegségben szenvedő betegek

A valproát kiválthatja a fennálló, a mitokondriális DNS, valamint a magban kódolt POLG gén mutációi által okozott mitokondriális betegségek klinikai tüneteit, vagy ezek rosszabbodását okozhatja. Különösen a valproát által kiváltott akut májelégtelenségről és a májjal összefüggő halálesetekről számolnak be gyakrabban azoknál a betegeknél, akik a polimeráz  $\gamma$  (POLG) mitokondriális enzim génjének mutációi által okozott örökletes neurometabolikus szindrómákban, például Alpers-Huttenlocher szindrómában szenvednek.

POLG-gal kapcsolatos betegségeket kell vélelmezni olyan betegeknél, akiknek a családi anamnézisében előfordul POLG-gal kapcsolatos betegség, vagy akiknél az e betegségre utaló tünetek – többek között ismeretlen eredetű encefalopátia, refrakter epilepszia (fokális, mioklónusos), status epilepticus a diagnózis felállításakor, visszamaradás a fejlődésben, pszichomotoros regresszió, axonális szenzomotoros neuropátia, miopátia, kisagyú ataxia, oftalmoplégia vagy komplikált migrén nyakszirti aurával – figyelhetők meg. A POLG mutáció vizsgálatát az ilyen rendellenességek diagnosztikus vizsgálatára vonatkozó korszerű klinikai gyakorlattal összhangban kell elvégezni (lásd a 4.3 pontot).

### **Betegájékoztató**

2. pont – Tudnivalók a(z) <készítmény neve> <szedése> <alkalmazása> előtt

Ne <szedje> <alkalmazza> a(z) <készítmény neve>-t:

ha olyan genetikai problémája van, amely mitokondriális betegséget (pl. Alpers-Huttenlocher szindróma) okoz.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) <készítmény neve> <szedése> <alkalmazása> előtt beszéljen <kezelőorvosával> <vagy> , <gyógyszerészével> <vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel>:

tudja, hogy a családjában olyan genetikai probléma fordul elő, amely mitokondriális betegséget okoz