



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2015. gada 22. janvāris
EMA/PRAC/63312/2015
Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja

PRAC ieteikumi par signāliem zāļu apraksta atjaunināšanai

Pieņemts PRAC sēdē 2015. gada 6.–9. janvārī

1. Atorvastatīns, fluvastatīns, lovastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, simvastatīns – imūnmediēta nekrotizējoša miopātija (IMNM) (EPITT Nr. 18140)

Nemot vērā pieejamos pierādījumus no literatūras datiem, PRAC vienojās, ka visiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem divu mēnešu laikā ir jāiesniedz izmaiņas attiecībā uz visām zālēm, kas satur atorvastatīnu, simvastatīnu, pravastatīnu, fluvastatīnu, pitavastatīnu vai lovastatīnu, lai grozītu zāļu aprakstus, kā turpmāk aprakstīts (jaunais teksts pasvītrots):

Zāļu apraksts

4.4. apakšpunkts — Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Loti reti dažu statīnu terapijas laikā vai pēc to terapijas ziņots par imūnmediētas nekrotizējošas miopātijas (IMNM) gadījumiem. IMNM klīniski izpaužas kā pastāvīgs proksimālo muskuļu vājums un paaugstināts kreatīnkināzes līmenis serumā, kas saglabājas arī pēc statīnu terapijas pārtraukšanas.

4.8. apakšpunkts — Nevēlamās blakusparādības

Skeleta-muskuļu bojājumi
Biežums nav zināms: imūnmediēta nekrotizējoša miopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. punkts:

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir pastāvīgs muskuļu vājums. Šī stāvokļa diagnostikai un ārstēšanai var būt vajadzīgi papildu izmeklējumi un zāles.

4. apakšpunkts:

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms: pastāvīgs muskuļu vājums.



2. Gadodiamīds; gadopentētīnskābe; gadoversetamīds — nefrogēna sistēmiska fibroze pacientiem ar akūtu nieru bojājumu (EPITT Nr. 408)

Nemot vērā visus pieejamos pierādījumus, PRAC vienojās, ka zāļu *Omniscan*, *Optimark* un *Magnevist* reģistrācijas apliecības īpašniekiem divu mēnešu laikā ir jāiesniedz izmaiņas, lai grozītu zāļu aprakstu, kā turpmāk aprakstīts (jaunais teksts pasvītrots/teksts, kas jāizņem — pārsvītrots). Attiecīgi ir jāatjauno informācija lietošanas instrukcijā. Pēc izmaiņām šo zāļu reģistrācijas apliecībā reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāiesniedz attiecīgs izmaiņu pieteikums attiecībā uz katrām zālēm, kas satur to pašu aktīvo vielu.

Izmaiņas *Omniscan* (gadodiamīda) un *Magnevist* (gadopentētīnskābes) zāļu aprakstā

4.2. Devas un lietošanas veids

[..]

Nieru darbības traucējumi

<Zāļu nosaukums> ir kontraindicētas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un/vai akūtiem nieru bojājumiem, kā arī pacientiem aknu transplantācijas perioperatīvajā periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

<Zāļu nosaukums> ir kontraindicētas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un/vai akūtiem nieru bojājumiem, pacientiem aknu transplantācijas perioperatīvajā periodā, kā arī jaundzimušajiem līdz 4 nedēļu vecumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[..]

Pacienti ar nNieru darbības traucējumiem

Pirms <zāļu nosaukums> ievadīšanas visiem pacientiem jāveic laboratoriski izmeklējumi nieru disfunkcijas skrīningam.

Ir saņemti ziņojumi par nefrogēnu sistēmisku fibrozi (NSF) saistībā ar <zāļu nosaukums> un dažu citu gadolīniju saturošu kontrastvielu lietošanu pacientiem ar akūtiem vai hroniskiem smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) un/vai akūtiem nieru bojājumiem. <Zāļu nosaukums> šiem pacientiem ir kontraindicētas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem tiek veikta aknu transplantācija, pastāv īpašs risks, jo nieru mazspējas sastopamība šajā grupā ir augsta. Tāpēc <zāļu nosaukums> ~~nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem,~~ pacientiem aknu transplantācijas perioperatīvajā periodā un jaundzimušajiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Izmaiņas *Optimark* (gadoversetamīda) zāļu aprakstā

4.2. Devas un lietošanas veids

[..]

Nieru un aknu darbības traucējumi

Optimark ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) un/vai akūtiem nieru bojājumiem, kā arī pacientiem, kuriem veikta aknu transplantācija, vai pacientiem aknu transplantācijas perioperatīvajā periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

[..]

Optimark ir kontrindicētas

- pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) un/vai akūtiem nieru bojājumiem;
- pacientiem, kuriem ir veikta aknu transplantācija, vai
- pacientiem aknu transplantācijas perioperatīvajā periodā un
- jaundzimušajiem līdz 4 nedēļu vecumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

[..]

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pirms *Optimark* ievadīšanas visiem pacientiem jāveic laboratoriski izmeklējumi nieru disfunkcijas skrīningam.

Ir saņemti ziņojumi par nefrogēnu sistēmisku fibrozi (NSF) saistībā ar *Optimark* lietošanu un dažu citu gadolīniju saturošu kontrastvielu lietošanu pacientiem ar akūtiem vai hroniskiem smagiem nieru darbības traucējumiem (GFR < 30ml/min/1,73 m²) un/vai akūtiem nieru bojājumiem. *Optimark* šiem pacientiem ir kontrindicētas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem iepriekš veikta vai pašreiz tiek veikta aknu transplantācija, pastāv īpašs risks, jo nieru mazspējas sastopamība šajā grupā ir augsta. Tādēļ *Optimark* nedrīkst lietot pacientiem, kam iepriekš vai pašreiz tiek veikta aknu transplantācija, kā arī jaundzimušajiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

3. Litiji — norobežoti nieru audzēji (EPITT Nr. 18090)

Nemot vērā visus pieejamos datus, PRAC vienojās, ka ir pietiekami daudz pierādījumu, lai secinātu, ka ilgstoša litija lietošana var izraisīt mikrocistas, onkocitomas un nieru savācējkanāļu karcinomas. Tāpēc visiem reģistrācijas apliecību īpašniekiem divu mēnešu laikā ir jāiesniedz zāļu reģistrācijas dokumentācijas izmaiņas litiju saturošām zālēm, lai grozītu zāļu informāciju, kā aprakstīts turpmāk (jaunais teksts pasvītrots). Turklāt, lai labāk raksturotu risku, ir jāveic regulāra zāļu drošuma uzraudzība.

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru audzēji: ir saņemti ziņojumi par mikrocistu, onkocitomas un nieru savācējkanāļu karcinomas gadījumiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri vairāk nekā 10 gadus saņēmuši litiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Biežums nav zināms: mikrocistas, onkocitoma un nieru savācējkanāliņu karcinoma (ilgstošas terapijas laikā) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru audzēji: pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri saņēmuši litiju ilgāk nekā 10 gadus, var būt labdabīgu vai ļaundabīgu nieru audzēju (mikrocistas, onkocitomas vai nieru savācējkanāliņu karcinomas) veidošanās risks.

4. Iespējamās blakusparādības:

Biežums nav zināms: labdabīgi/ļaundabīgi nieru audzēji (mikrocistas, onkocitoma vai nieru savācējkanāliņu karcinoma) (ilgstošas terapijas laikā).

Šis PRAC ieteikums neattiecas uz homeopātiskiem līdzekļiem, kas satur litiju.

4. Paroksetīns – agresija (EPITT Nr. 18089)

Nemot vērā visus pieejamos datus, PRAC vienojās, ka visiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem divu mēnešu laikā ir jāiesniedz zāļu reģistrācijas dokumentācijas izmaiņas paroksetīnu saturošām zālēm, lai grozītu zāļu informāciju (zāļu apraksta 4.8. apakšpunkts un lietošanas instrukcija), kā aprakstīts turpmāk (jaunais teksts pasvītrots).

Zāļu apraksts

4.8. apakšpunkts Nevēlamās blakusparādības

Psihiskie traucējumi

Sastopamības biežums "nav zināms": agresija

Zemteksta piezīme — agresijas gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas pieredzē.

Lietošanas instrukcija

4. punkts — Iespējamās blakusparādības

Sastopamības biežums "nav zināms": agresija

5. Valproāts un ar to saistītās vielas — mitohondriālā toksicitāte (EPI TT Nr. 17956)

Nemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus un Farmakogenomikas darba grupas ieteikumus, PRAC secināja, ka ir pietiekami daudz pierādījumu, kas apliecina cēlonisko saistību starp valproātu un pamatā esošu mitohondriālo slimību pasliktināšanos, tostarp hepatotoksicitātes risku, kas sastopams galvenokārt pacientiem, kuriem ir *POLG* (gamma polimerāzes) mutācijas.

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem divu mēnešu laikā ir jāiesniedz zāļu reģistrācijas dokumentācijas izmaiņas visām valproātu (un tam līdzīgo vielu) saturošām zālēm, lai grozītu zāļu informāciju, kā aprakstīts turpmāk (jaunais teksts pasvītrots).

Zāļu apraksts

4.3. Kontrindikācijas

Valproāts ir kontrindicēts pacientiem ar mitohondriāliem traucējumiem, ko izraisa mutācijas kodola gēnā, kas kodē mitohondriālo enzīmu polimerāzi-γ (*POLG*), piemēram, Alpersa–Hutenlohera sindroma (*Alpers-Huttenlocher Syndrome*) gadījumā, kā arī bērniem līdz divu gadu vecumam, par kuriem varētu būt aizdomas par traucējumiem saistībā ar *POLG* (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar zināmu vai iespējamu mitohondriālu slimību

Valproāts var izraisīt vai pasliktināt klīniskās pazīmes esošu mitohondriālo slimību gadījumos, ko izraisa mitohondriju DNS mutācijas, kā arī mutācijas kodola gēnā, kas kodē *POLG*. Galvenokārt par valproāta izraisītu akūtu aknu mazspēju un nāves gadījumiem saistībā ar aknu slimībām biežāk ziņots pacientiem ar iedzimtu neirometabolo sindromu, ko izraisa mutācijas gēnā, kas atbildīgs par mitohondriālo enzīmu polimerāzi γ (*POLG*), piemēram, Alpersa–Hutenlohera sindroma gadījumā.

Par traucējumiem, kas saistīti ar *POLG*, būtu jādomā pacientiem ar šādiem traucējumiem ģimenes anamnēzē vai pacientiem ar simptomiem, kas liecina par traucējumiem, kas saistīti ar *POLG*, piemēram, bet ne tikai, neizskaidrojama encefalopātija, refraktāra epilepsija (fokāla, miokloniska), ilgstoša epilepsijas lēkme (*status epilepticus*), aizkavēta attīstība, psihomotorā regresija, aksonāla sensomatora neiropātija, miopātija, smadzenīšu ataksija, oftalmoplēģija vai komplikēta migrēna ar auru, kas saistīta ar pakauša daivas simptomiem. Saistībā ar pašreizējo klīnisko praksi pacientiem ar šādiem traucējumiem ir jāveic *POLG* mutācijas izmeklējumi diagnozes precizēšanai (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

Nelietojiet <zāļu nosaukums> šādos gadījumos:

Ja Jums ir ģenētiska slimība, kas izraisa mitohondriālos traucējumus (piemēram, Alpersa–Hutenlohera sindroms).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms <zāļu nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu <vai> <farmaceitu> <, vai medmāsu.
Jūs zināt, ka Jūsu ģimenes anamnēzē ir ģenētiska slimība, kas izraisa mitohondriālos traucējumus.