



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 januari 2015
EMA/PRAC/63314/2015
Risicobeoordelingscomité geneesmiddelenbewaking (PRAC)

PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen voor bijwerking van de productinformatie

Goedgekeurd door het PRAC 6-9 januari 2015

1. Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, simvastatine – Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) (EPITT nr. 18140)

Het beschikbare bewijs uit de literatuur in aanmerking genomen, is het PRAC overeengekomen dat de houders van handelsvergunningen voor geneesmiddelen die atorvastatine, simvastatine, pravastatine, fluvastatine, pitavastatine of lovastatine bevatten binnen 2 maanden een wijziging van de productinformatie moeten indienen zoals hieronder beschreven (nieuwe tekst onderstreept).

Samenvatting van de productkenmerken (SmPC):

Rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persistente proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatin kinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen:

Skeletspierstelselaandoeningen:

Frequentie niet bekend: Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)

Bijsluiter:

Rubriek 2:

Neem ook contact op met uw arts of apotheker als u constant last hebt van spierzwakte. Er kunnen aanvullende tests en geneesmiddelen nodig zijn om dit aan te tonen en te behandelen.

Rubriek 4:

Bijwerkingen met onbekende frequentie: Constante spierzwakte.



2. Gadodiamide; gadopentetinezuur; gadoversetamide – Nefrogene systemische fibrose bij patiënten met acuut nierletsel (EPITT nr 408)

Het beschikbare bewijs in aanmerking nemend, is het PRAC overeengekomen dat de houders van handelsvergunningen voor Omniscan, Optimark en Magnevist binnen 2 maanden een wijziging van de productinformatie moeten indienen zoals hieronder beschreven (nieuwe tekst onderstreept / te verwijderen tekst ~~doorgehaald~~). De bijsluiters moeten dienovereenkomstig worden bijgewerkt. Na de wijziging van de handelsvergunning voor deze producten moeten de houders van handelsvergunningen voor alle producten met dezelfde werkzame stof eveneens een variatie indienen.

SmPC-wijzigingen voor Omniscan (gadodiamide) en Magnevist (gadopentetinezuur)

4.2 Dosering en wijze van toediening

[...]

Nierfunctiestoornis

<fantasiennaam> is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73m²) en/of acute nierschade en bij patiënten in de perioperatieve levertransplantatieperiode (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

<fantasiennaam> is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73m²) en/of acute nierschade, bij patiënten in de perioperatieve levertransplantatieperiode en bij zuigelingen tot 4 weken oud (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[...]

Patiënten met verminderde nierfunctie

Voorafgaand aan toediening van <fantasiennaam> moeten alle patiënten door middel van laboratoriumtests worden gescreend op nierfunctiestoornissen.

Er zijn meldingen gedaan van nefrogene systemische fibrose (NSF) in verband met gebruik van <fantasiennaam> en enkele andere gadoliniumhoudende contrastmiddelen bij patiënten met een acute of chronische ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73m²) en/of acute nierschade. <fantasiennaam> is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3). Vooral patiënten die een levertransplantatie ondergaan, lopen risico aangezien de incidentie van acuut nierfalen in deze groep hoog is. Daarom mag <fantasiennaam> niet worden gebruikt ~~bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis~~, bij patiënten in de perioperatieve levertransplantatieperiode en bij zuigelingen (zie rubriek 4.3).

SmPC-wijzigingen voor Optimark (gadoversetamide)

4.2 Dosering en wijze van toediening

[...]

Nier- en leverfunctiestoornissen

Optimark is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73m²) en/of acute nierschade en bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan of bij patiënten in de perioperatieve levertransplantatieperiode (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

[...]

Optimark is gecontra-indiceerd

- bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73m²) en/of acute nierschade.
- bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan of
- bij patiënten in de perioperatieve levertransplantatieperiode en
- bij zuigelingen tot 4 weken oud (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

[...]

Patiënten met verminderde nierfunctie

Voorafgaand aan toediening van Optimark moeten alle patiënten door middel van laboratoriumtests worden gescreend op nierfunctiestoornissen.

Er zijn meldingen gedaan van nefrogene systemische fibrose (NSF) in verband met gebruik van Optimark en enkele andere gadoliniumhoudende contrastmiddelen bij patiënten met een acute of chronische ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73m²) en/of acute nierschade. Bij deze patiënten is Optimark gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Met name patiënten die een levertransplantatie (hebben) ondergaan, lopen risico aangezien de incidentie van acuut nierfalen in deze groep hoog is. Daarom mag Optimark niet worden gebruikt bij patiënten die een levertransplantatie (hebben) ondergaan en bij zuigelingen (zie rubriek 4.3).

3. Lithium – Solide niertumoren (EPITT nr 18090)

In het licht van de beschikbare gegevens is het PRAC overeengekomen dat er voldoende bewijs is om te concluderen dat langdurig gebruik van lithium microcysten, oncocytomen en niercarcinomen van het Ductus Bellini-type kan veroorzaken. Daarom moeten de houders van een handelsvergunning voor geneesmiddelen die lithium bevatten binnen 2 maanden een wijziging van de productinformatie indienen zoals hieronder beschreven (nieuwe tekst onderstreept). Bovendien moet er routinematige geneesmiddelenbewaking worden uitgevoerd om het risico beter te typeren.

SmPC:

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niertumoren: Er zijn gevallen van microcysten, oncocytomen en niercarcinoom van het Ductus Bellini-type gemeld bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen die gedurende meer dan 10 jaar lithium ontvingen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Nier- en urinewegaandoeningen:

Frequentie onbekend: Microcystes, oncocytoom en niercarcinoom van het Ductus Bellini-type (in langdurige therapie) (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter:

2. Wanneer mag u <productnaam> niet <gebruiken><innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Niertumoren: Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen die gedurende meer dan 10 jaar lithium ontvingen, kunnen risico lopen op het ontwikkelen van een goedaardige of kwaadaardige niertumor (microcystes, oncocytoom of niercarcinoom van het Ductus Bellini-type).

4. Mogelijke bijwerkingen:

Frequentie onbekend: Goedaardige/kwaadaardige niertumoren (microcystes, oncocytoom of niercarcinoom van het Ductus Bellini-type) (in langdurige therapie).

Deze PRAC-aanbeveling is niet van invloed op homeopathische producten die lithium bevatten.

4. Paroxetine – Agressie (EPITT no 18089)

Rekening houdend met alle beschikbare gegevens is het PRAC overeengekomen dat alle houders van handelsvergunningen voor paroxetinebevattende producten binnen 2 maanden een wijziging van de productinformatie (rubriek 4.8 van de SmPC en bijsluiter) moeten indienen zoals hieronder beschreven (nieuwe tekst onderstreept).

SmPC:

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen:

Psychische stoornissen

Frequentie 'niet bekend': agressie

Voetnoot - in post-marketingstudies werden gevallen van agressie geobserveerd

Bijsluiter:

Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen:

Frequentie 'niet bekend': agressie

5. Valproaat en verwante stoffen – Mitochondriale toxiciteit (EPITT no 17956)

In het licht van de gegevens die zijn ingediend door de houders van handelsvergunningen en het advies van de Pharmacogenomics Working Party, heeft het PRAC geconcludeerd dat er voldoende bewijs is voor een causaal verband tussen valproaat en verergering van onderliggende mitochondriale

aandoeningen, waaronder het risico op hepatotoxiciteit dat hoofdzakelijk voorkomt bij patiënten die te maken hebben met POLG (polymerase gamma)-mutaties.

De houders van een handelsvergunning voor geneesmiddelen die valproaat (en verwante stoffen) bevatten, moeten binnen 2 maanden een wijziging van de productinformatie indienen zoals hieronder beschreven (nieuwe tekst onderstreept).

SmPC:

4.3. Contra-indicaties

Valproaat is gecontra-indiceerd bij patiënten van wie bekend is dat ze mitochondriale aandoeningen hebben die worden veroorzaakt door mutaties in het kerngen dat het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG) codeert, bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher, en bij kinderen jonger dan twee jaar van wie vermoed wordt dat ze een POLG-gerelateerde aandoening hebben (zie rubriek 4.4).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale aandoening

Valproaat kan klinische verschijnselen veroorzaken of verergeren van onderliggende mitochondriale aandoeningen die worden veroorzaakt door mutaties van mitochondriaal DNA en het gecodeerde POLG-kerngen. Met name acuut leverfalen en levergerelateerde sterfgevallen, veroorzaakt door valproaat, zijn in een hoger percentage gemeld bij patiënten met erfelijke neurometabole syndromen die worden veroorzaakt door mutaties in het gen voor het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG), bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher.

POLG-gerelateerde aandoeningen dienen te worden vermoed bij patiënten met een familiegeschiedenis of verdachte symptomen van een POLG-gerelateerde aandoening, waaronder maar niet beperkt tot onverklaarbare encefalopathie, refractaire epilepsie (focaal, myoclonisch), status epilepticus bij presentatie, ontwikkelingsachterstanden, psychomotorische regressie, axonale sensorimotorische neuropathie, myopathie, ataxie van het cerebellum, oftalmoplegie of gecompliceerde migraine met occipitale aura. POLG-mutatietests dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de huidige klinische praktijk voor de diagnostische evaluatie van dergelijke aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Bijsluiter

Rubriek 2. Wanneer mag u <productnaam> niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Als u een genetisch probleem hebt dat wordt veroorzaakt door een mitochondriale aandoening (bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw <arts> <,> <of> <apotheker> <of verpleegkundige> voordat u dit middel <gebruikt> <inneemt>.

U weet dat er in uw familie een genetisch probleem is dat wordt veroorzaakt door een mitochondriale aandoening.