



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 stycznia 2015 r.
EMA/PRAC/63315/2015
Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Zalecenia PRAC dotyczące przesłanek do aktualizacji informacji o produkcie

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 6–9 stycznia 2015 r.

1. Atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, symwastatyna – immunozależna miopatia martwicza (IMNM) (EPITT nr 18140)

Po uwzględnieniu dostępnych danych z piśmiennictwa, PRAC ustalił, że podmioty odpowiedzialne produktów leczniczych zawierających atorwastatynę, symwastatynę, prawastatynę, fluwastatynę, pitawastatynę lub lowastatynę powinny przedłożyć projekt zmiany w ciągu 2 miesięcy w celu zaktualizowania informacji o produkcie, jak opisano poniżej (nowy tekst podkreślono):

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL):

Punkt 4.4 **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Punkt 4.8 **Działania niepożądane**

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe:

Częstość nieznana: immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)

Ulotka dla pacjenta:

Punkt 2:

Lekarza lub farmaceutę należy powiadomić także wtedy, gdy osłabienie mięśni utrzymuje się. W celu rozpoznania i leczenia tej dolegliwości konieczne może być wykonanie dodatkowych badań i przyjmowanie dodatkowych leków.

Punkt 4:

Działania niepożądane o nieznannej częstości: utrzymujące się osłabienie mięśni.



2. Gadodiamid; kwas gadopentetowy; gadowersetamid — nefrogenne włóknienie układowe u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek (EPITT nr 408)

Po uwzględnieniu dostępnych dowodów PRAC ustalił, że podmiot odpowiedzialny produktów Omniscan, Optimark i Magnevist powinien przedłożyć projekt zmiany w ciągu 2 miesięcy w celu zaktualizowania informacji o produkcie, jak opisano poniżej (nowy tekst podkreślono, a tekst do usunięcia ~~przekreślono~~). Do ulotek dla pacjenta należy wprowadzić stosowne aktualizacje. W następstwie zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu tych produktów, podmioty odpowiedzialne wszystkich produktów leczniczych zawierających takie same substancje czynne powinny złożyć odpowiedni wniosek o zmianę.

Zmiany w ChPL produktów Omniscan (gadodiamid) i Magnevist (kwas gadopentetowy)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[...]

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu <nazwa własna> jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) i (lub) z ostrym uszkodzeniem nerek, a także u pacjentów będących w okresie okołoperacyjnym w związku z przeczepieniem wątroby (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu <nazwa własna> jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) i (lub) ostrym uszkodzeniem nerek, u pacjentów będących w okresie okołoperacyjnym w związku z przeczepieniem wątroby, a także u noworodków do 4. tygodnia życia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[...]

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Przed podaniem produktu <nazwa własna> każdego pacjenta należy poddać przesiewowym badaniom laboratoryjnym w celu wykrycia zaburzeń czynności nerek.

W związku ze stosowaniem produktu <nazwa własna> oraz niektórych innych środków cieniujących zawierających gadolin, u pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) i (lub) z ostrym uszkodzeniem nerek odnotowano przypadki nefrogenego włóknienia układowego (NSF). Z tego powodu u tych pacjentów przeciwwskazane jest stosowanie produktu <nazwa własna> (patrz punkt 4.3). Pacjenci poddawani przeszczepieniu wątroby są szczególnie obciążeni ryzykiem, ponieważ częstość występowania ostrej niewydolności nerek w tej grupie jest duża. W związku z tym produktu <nazwa własna> nie należy stosować ~~u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek~~, u pacjentów będących w okresie okołoperacyjnym w związku z przeszczepieniem wątroby ani u noworodków (patrz punkt 4.3).

Zmiany w ChPL produktu Optimark (gadowersetamid)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

[...]

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Stosowanie produktu Optimark jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i (lub) z ostрым uszkodzeniem nerek, a także u pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub będących w okresie okołoperacyjnym w związku z przeszczepieniem wątroby (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

[...]

Stosowanie produktu Optimark jest przeciwwskazane

- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i (lub) z ostрым uszkodzeniem nerek,
- u pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub
- pacjentów będących w okresie okołoperacyjnym w związku z przeszczepieniem wątroby oraz
- u noworodków do 4. tygodnia życia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

[...]

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Przed podaniem produktu Optimark każdego pacjenta należy poddać przesiewowym badaniom laboratoryjnym w celu wykrycia zaburzeń czynności nerek.

W związku ze stosowaniem produktu Optimark oraz niektórych środków cieniujących zawierających gadolin u pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i (lub) z ostрым uszkodzeniem nerek odnotowano przypadki nefrogenego włóknienia układowego (NSF). Z tego powodu stosowanie produktu Optimark jest przeciwwskazane u tych pacjentów (patrz punkt 4.3). Pacjenci po przeszczepieniu wątroby lub pacjenci poddawani przeszczepieniu wątroby są szczególnie obciążeni ryzykiem, ponieważ częstość występowania ostrej niewydolności nerek w tej grupie jest duża. W związku z tym produktu Optimark nie należy stosować u pacjentów poddawanych przeszczepieniu wątroby ani u noworodków (patrz punkt 4.3).

3. Lit — guzy lite nerek (EPITT nr 18090)

Wobec dostępnych danych PRAC ustalił, że przedstawione dowody są wystarczające do stwierdzenia, iż długotrwałe stosowanie litu może powodować powstawanie mikrocyst, onkocytomy oraz raka kanalików zbiorczych nerki. W związku w tym podmioty odpowiedzialne produktów leczniczych zawierających lit powinny przedłożyć projekt zmiany w ciągu 2 miesięcy w celu zaktualizowania informacji o produkcie, jak opisano poniżej (nowy tekst podkreślono). Dodatkowo należy prowadzić rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu lepszego opisanie ryzyka.

ChPL:

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Guzy nerek: u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących lit przez ponad 10 lat, odnotowano przypadki mikrocyst, onkocytomy oraz raka kanalików zbiorczych nerki (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Częstość nieznana: mikrocysty, onkocytoma oraz rak kanalików zbiorczych nerki (w leczeniu długotrwałym) (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta:

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> leku <nazwa produktu>

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Guzy nerek: u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy otrzymywali lit przez ponad 10 lat, występuje ryzyko łagodnego lub złośliwego guza nerki (mikrocyst, onkocytomy lub raka kanalików zbiorczych nerki).

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana: łagodne lub złośliwe guzy nerek (mikrocysty, onkocytoma lub rak kanalików zbiorczych nerki) (w leczeniu długotrwałym).

Zalecenia PRAC nie obejmują produktów homeopatycznych zawierających lit.

4. Paroksetyna — agresja (EPITT no 18089)

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, PRAC uznał, że podmioty odpowiedzialne produktów zawierających paroksetynę powinny przedłożyć projekt zmiany w ciągu 2 miesięcy w celu zaktualizowania informacji o produkcie (punkt 4.8 ChPL i ulotki dla pacjenta), jak opisano poniżej (nowy tekst podkreślono).

ChPL:

Punkt 4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: agresja

Przypis — przypadki agresji odnotowano podczas stosowania po wprowadzeniu produktów do obrotu

Ulotka dla pacjenta:

Punkt 4 Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana: agresja

5. Walproinian i substancje pochodne — toksyczność mitochondrialna (EPITT no 17956)

W świetle danych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne i zaleceń grupy roboczej ds. farmakogenomiki PRAC stwierdził, że istnieją wystarczające dowody do uzasadnienia związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem walproinianu a nasileniem się objawów chorób mitochondrialnych, w tym ryzyka hepatotoksyczności, szczególnie u pacjentów z mutacjami POLG (polimerazy gamma).

Podmioty odpowiedzialne produktów leczniczych zawierających walproinian (i substancje pochodne) powinny przedłożyć projekt zmiany w ciągu 2 miesięcy w celu zaktualizowania informacji o produkcie, jak opisano poniżej (nowy tekst podkreślono).

ChPL:

4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnymi wywołanymi mutacjami genu jądrowego kodującego enzym mitochondrialny - polimerazę γ (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera, oraz u dzieci w wieku poniżej dwóch lat z podejrzeniem zaburzeń związanych z POLG (patrz punkt 4.4).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej

Walproinian może wywoływać lub nasilać objawy kliniczne chorób mitochondrialnych wywołanych mutacjami mitochondrialnego DNA, a także genu jądrowego kodującego POLG. W szczególności częściej zgłaszano wywołane stosowaniem walproinianu - ostrą niewydolność wątroby i zgony związane z zaburzeniami czynności wątroby - u pacjentów z dziedzicznym zespołem neurometabolicznym wywołanym mutacjami genu kodującego mitochondrialną polimerazę γ (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera.

Występowanie zaburzeń związanych z POLG należy podejrzewać u pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym lub obecnie stwierdzono objawy tych zaburzeń, w tym m.in. niewyjaśniona encefalopatia, lekooporna padaczka (ogniskowa, miokloniczna), stan padaczkowy, opóźnienia w rozwoju, regresja czynności psychoruchowych, neuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa, miopatia, ataksja mózdkowa, oftalmoplegia lub powikłana migrena z aurą w okolicy potylicznej. Badania mutacji POLG należy prowadzić zgodnie z obowiązującą obecnie praktyką kliniczną dotyczącą oceny diagnostycznej tego typu zaburzeń (patrz punkt 4.3).

Ulotka dla pacjenta

Punkt **2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> leku <nazwa produktu>**

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> leku <nazwa produktu>:

jeśli u pacjenta występuje wada genetyczna powodująca zaburzenia mitochondrialne (np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> leku <nazwa produktu> należy omówić to z lekarzem<,> <lub> <farmaceutą> <lub pielęgniarką>:

jeśli w rodzinie pacjenta występuje wada genetyczna powodująca zaburzenia mitochondrialne.