



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22. siječnja 2015
EMA/PRAC/63308/2015
Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije

Preporuke PRAC-a vezane uz signale za ažuriranje informacija o lijeku

Usvojeno na sjednici PRAC-a 6. – 9. siječnja 2015.

1. Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, simvastatin – imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM) (EPITT br. 18140)

Razmotrivši dostupne dokaze iz literature, PRAC je zaključio da nositelji odobrenja za lijekove koji sadrže atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin ili lovastatin trebaju podnijeti izmjenu u roku od 2 mjeseca kako bi se nadopunile informacije o lijeku kako je to opisano u nastavku (novi tekst podcrtan):

Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC)

Dio 4.4. – Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

Dio 4.8. – Nuspojave:

Poremećaji mišićno-koštanog sustava:

Učestalost nepoznata: Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4)

Uputa o lijeku:

Dio 2:

Također obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako imate konstantnu mišićnu slabost. Možda će biti potrebni dodatni testovi i lijekovi kako bi se to dijagnosticiralo i liječilo.

Dio 4:

Nuspojave nepoznate učestalosti: Mišićna slabost koja je konstantna.



2. Gadodiamid; gadopentetatna kiselina; gadoversetamid – nefrogena sistemska fibroza u bolesnika s akutnom ozljedom bubrega (EPITT br. 408)

Razmotrivši dostupne dokaze, PRAC je zaključio da nositelji odobrenja za Omniscan, Optimark i Magnevist trebaju podnijeti izmjenu u roku od 2 mjeseca kako bi se nadopunile informacije o lijeku kako je to opisano u nastavku (novi tekst podcrtan / tekst koji će se ukloniti ~~prekrižen~~). Uputu o lijeku treba ažurirati u skladu s tim. Nakon izmjene odobrenja za stavljanje lijeka u promet za ove lijekove, nositelji odobrenja za bilo koji lijek s istom djelatnom tvari trebaju predati zahtjev za odgovarajuću izmjenu.

Izmjene u Sažetku opisa svojstava lijeka za Omniscan (gadodiamid) i Magnevist (gadopentetatna kiselina)

4.2. Doziranje i način primjene

[...]

Oštećenje bubrega

<zaštićeno ime> je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) i/ili akutnom ozljedom bubrega te u bolesnika u perioperativnom razdoblju kod transplantacije jetre (vidjeti dio 4.3).

4.3. Kontraindikacije

<zaštićeno ime> je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) i/ili akutnom ozljedom bubrega i u bolesnika u perioperativnom razdoblju kod transplantacije jetre te u novorođenčadi starosti do 4 tjedna (vidjeti dio 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[...]

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Prije primjene lijeka <zaštićeno ime>, za sve bolesnike treba provesti laboratorijske testove kako bi se otkrila bubrežna disfunkcija.

Prijavljeni su slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) povezane s primjenom lijeka <zaštićeni naziv> i nekim drugim kontrastnim sredstvima koja sadrže gadolinij u bolesnika s akutnim ili kroničnim teškim oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) i/ili akutnom ozljedom bubrega. <Zaštićeno ime> je kontraindiciran u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.3). Bolesnici koji se podvrgavaju transplantaciji jetre pod posebnim su rizikom s obzirom na to da je incidencija akutnog zatajenja bubrega u toj skupini bolesnika visoka. Stoga se <zaštićeno ime> ne smije primjenjivati ~~u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega,~~ u bolesnika u perioperativnom razdoblju kod transplantacije jetre i u novorođenčadi (vidjeti dio 4.3).

Izmjene u Sažetku opisa svojstava lijeka za Optimark (gadoversetamid)

4.2. Doziranje i način primjene

[...]

Oštećenje bubrega i jetre

Optimark je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) i/ili akutnom ozljedom bubrega te u bolesnika koji su se podvrgnuli transplantaciji jetre ili u bolesnika u perioperativnom razdoblju kod transplantacije jetre (vidjeti dio 4.3).

4.3. Kontraindikacije

[...]

Optimark je kontraindiciran

- u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i/ili akutnom ozljedom bubrega.
- u bolesnika koji su se podvrgnuli transplantaciji jetre ili
- u bolesnika u perioperativnom razdoblju kod transplantacije jetre i
- u novorođenčadi starosti do 4 tjedna (vidjeti dio 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

[...]

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Prije primjene lijeka Optimark, za sve bolesnike treba provesti laboratorijske testove kako bi se otkrila bubrežna disfunkcija.

Prijavljeni su slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) povezane s primjenom lijeka Optimark i nekim kontrastnim sredstvima koja sadrže gadolinij u bolesnika s akutnim ili kroničnim teškim oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) i/ili akutnom ozljedom bubrega. Optimark je kontraindiciran u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.3). Bolesnici koji su imali ili se podvrgavaju transplantaciji jetre pod posebnim su rizikom s obzirom na to da je incidencija akutnog zatajenja bubrega u ovoj skupini bolesnika visoka. Stoga se Optimark ne smije koristiti u bolesnika koji su imali ili se podvrgavaju transplantaciji jetre i u novorođenčadi (vidjeti dio 4.3).

3. Litij – solidni tumori bubrega (EPITT br. 18090)

U svjetlu dostupnih podataka PRAC je zaključio da postoje dostatni dokazi kako bi se zaključilo da dugotrajna primjena litija može uzrokovati mikrociste, onkocitome i karcinome sabirnih kanalića bubrega. Stoga nositelji odobrenja za lijekove koji sadrže litij trebaju podnijeti izmjenu u roku od 2 mjeseca kako bi se nadopunile informacije o lijeku kako je to opisano u nastavku (novi tekst podcrtan). Osim toga, treba provoditi rutinsku farmakovigilanciju kako bi se bolje okarakterizirao rizik.

Sažetak opisa svojstava lijeka:

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tumori bubrega: Slučajevi mikrocisti, onkocitoma i karcinoma sabirnih kanalića bubrega prijavljeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji su primali litij više od 10 godina (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:

Učestalost nepoznata: Mikrociste, onkocitomi i karcinom sabirnih kanalića bubreaga (u dugotrajnoj terapiji) (vidjeti dio 4.4).

Uputa o lijeku:

2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> <naziv lijeka>

Upozorenja i mjere opreza:

Tumori bubreaga: Bolesnici s teškim oštećenjem bubreaga koji su primali litij tijekom više od 10 godina mogu biti pod rizikom od razvoja benignih ili malignih tumora bubreaga (mikrocisti, onkocitoma ili karcinoma sabirnih kanalića bubreaga).

4. Moguće nuspojave:

Učestalost nepoznata: Benigni/maligni tumori bubreaga (mikrociste, onkocitomi ili karcinom sabirnih kanalića bubreaga) (kod dugotrajne terapije).

Ova preporuka PRAC-a ne odnosi se na homeopatske lijekove koji sadrže litij.

4. Paroksetin – agresija (EPITT br. 18089)

Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, PRAC je zaključio da nositelji odobrenja za lijekove koji sadrže paroksetin trebaju podnijeti izmjenu u roku od 2 mjeseca kako bi se nadopunile informacije o lijeku (dio 4.8. SmPC-a i uputu o lijeku) kako je to opisano u nastavku (novi tekst podcrtan).

SmPC:

Dio 4.8. – Nuspojave:

Psihijatrijski poremećaji

Učestalost „nepoznata“: agresija

Bilješka – slučajevi agresije uočeni su u iskustvu prikupljenom nakon stavljanja lijeka u promet

Uputa o lijeku:

Dio 4. Moguće nuspojave:

Učestalost „nepoznata“: agresija

5. Valproat i srodne tvari – Mitohondrijska toksičnost (EPITT br. 17956)

U svjetlu podataka dostavljenih od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i savjeta od strane Radne grupe za farmakogenomiku, PRAC je zaključio da su dokazi dostatni kako bi podržali uzročno-posljedičnu povezanost između valproata i pogoršanja podležećih mitohondrijskih bolesti, uključujući rizik od hepatotoksičnosti koji se pojavljuje uglavnom u bolesnika koji pate od mutacija POLG-a (polimeraze gama).

Nositelji odobrenja za lijekove koji sadrže valproat (i srodne tvari) trebaju podnijeti izmjenu u roku od 2 mjeseca kako bi se nadopunile informacije o lijeku kako je to opisano u nastavku (novi tekst podcrtan).

SmPC:

4.3. Kontraindikacije

Valproat je kontraindiciran u bolesnika za koje je poznato da imaju mitohondrijske poremećaje uzrokovane mutacijama nuklearnog gena koji kodira za mitohondrijski enzim polimerazu γ (POLG), poput Alpers-Huttenlocherova sindroma, te u djece mlađe od dvije godine za koje se sumnja da boluju od poremećaja povezanog s POLG-om (vidjeti dio 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza za uporabu

Bolesnici s poznatom mitohondrijskom bolesti ili sumnjom na mitohondrijsku bolest

Valproat može potaknuti ili pogoršati kliničke znakove podležće mitohondrijske bolesti uzrokovane mutacijama mitohondrijske DNK kao i nuklearnog gena koji kodira za POLG. Posebice, prijavljene su više stope akutnog zatajenja jetre induciranog valproatom i smrti povezane s jetrom u bolesnika s nasljednim neurometaboličkim sindromima uzrokovanim mutacijama u genu za mitohondrijski enzim polimerazu γ (POLG), poput Alpers-Huttenlocherova sindroma.

Na poremećaje povezane s POLG-om treba posumnjati u bolesnika s obiteljskom anamnezom ili sugestivnim simptomima poremećaja povezanog s POLG-om, koji obuhvaćaju, ali nisu ograničeni na neobjašnjenu encefalopatiju, refraktornu epilepsiju (fokalnu, miokloničnu), kliničku sliku epileptičkog statusa, zaostajanje u razvoju, psihomotoričku regresiju, aksonalnu senzorimotornu neuropatiju, miopatiju, cerebelarnu ataksiju, oftalmoplegiju ili kompliciranu migrenu s okcipitalnom aurom. Testiranje mutacije POLG-a treba provesti u skladu s aktualnom kliničkom praksom za dijagnostičku evaluaciju takvih poremećaja (vidjeti dio 4.3).

Uputa o lijeku

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> <naziv lijeka>

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> <naziv lijeka>:

Ako imate genetski problem koji uzrokuje mitohondrijski poremećaj (primjerice Alpers-Huttenlocherov sindrom)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> , <ljekarniku> <ili medicinskoj sestri> prije <uzimanja> <primjene> lijeka <naziv lijeka>:

Ako znate da u Vašoj obitelji postoji genetski problem koji uzrokuje mitohondrijski poremećaj.