

22 de janeiro de 2015
EMA/PRAC/63316/2015 – **Revision 1 published on 23/02/2015**
Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

Recomendações do PRAC relativamente aos sinais para atualização da informação do medicamento

Adotadas a 6-9 de janeiro de 2015 pelo PRAC

1. Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, simvastatina – Miopatia necrotizante imunomediada (IMNM) (EPI TT n.º 18140)

Tendo considerado as evidências disponíveis na literatura, o PRAC concordou que os titulares das AIM dos medicamentos que contêm atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina ou lovastatina deverão apresentar uma alteração, no prazo de 2 meses, para alterar a informação desses medicamentos, de acordo com o descrito abaixo (texto novo sublinhado):

Resumo das Características do Medicamento (RCM):

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização:

Foram notificados casos muito raros de uma miopatia necrosante imunomediada (IMNM - *immune-mediated necrotizing myopathy*) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis:

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequência desconhecida: Miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4)

Folheto Informativo:

Secção 2:

Informe igualmente o seu médico ou farmacêutico se sentir uma fraqueza muscular constante. Podem ser necessários testes ou medicamentos adicionais para diagnosticar e tratar este problema.

Secção 4:

Efeitos secundários de frequência desconhecida: Fraqueza muscular constante.



2. Gadodiamida; ácido gadopentético; gadoversetamida – Fibrose sistémica nefrogénica em doentes com lesão renal aguda (EPI TT n.º 408)

Tendo considerado as evidências disponíveis, o PRAC concordou que os titulares das AIM de Omniscan, Optimark e Magnevist deverão apresentar uma alteração, no prazo de 2 meses, para alterar a informação do medicamento, conforme descrito abaixo (texto novo sublinhado/texto a suprimir ~~rasurado~~). Os Folhetos Informativos devem ser atualizados em conformidade. Após a alteração das autorizações de introdução no mercado para esses medicamentos, os titulares das AIM para qualquer medicamento com as mesmas substâncias ativas devem apresentar o respetivo pedido de alteração.

Alterações do RCM para Omniscan (gadodiamida) e Magnevist (ácido gadopentético)

4.2 Posologia e modo de administração

[...]

Compromisso renal

<Nome do medicamento> é contraindicado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda e em doentes no período perioperatório de transplante hepático (ver secção 4.3). [...]

4.3 Contraindicações

<Nome do medicamento> é contraindicado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda, em doentes no período perioperatório de transplante hepático e nos recém-nascidos até 4 semanas de idade (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[...]

Doentes com compromisso da função renal

Antes da administração de <Nome do medicamento>, todos os doentes devem ser submetidos a um rastreio para disfunção renal através de análises laboratoriais.

Foram notificados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) associada à utilização de <Nome do medicamento> e de alguns outros agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com compromisso renal agudo ou crónico grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda. <Nome do medicamento> é contraindicado nestes doentes (ver secção 4.3). Os doentes submetidos a transplante hepático apresentam um risco especial uma vez que a incidência de insuficiência renal aguda é elevada neste grupo. Por este motivo, <Nome do medicamento> não pode ser utilizado em ~~doentes com compromisso renal grave~~; em doentes no período perioperatório de transplante hepático e em recém-nascidos (ver secção 4.3).

Alterações do RCM para o Optimark (gadoversetamida)

4.2 Posologia e modo de administração

[...]

Disfunção renal e hepática

Optimark é contraindicado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda e em doentes que tenham sido submetidos a um transplante hepático ou em doentes no período perioperatório de transplante hepático (ver secção 4.3).

4.3 Contraindicações

[...]

Optimark é contraindicado

- em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda
- em doentes que tenham sido submetidos a transplante hepático ou
- em doentes no período perioperatório de transplante hepático e
- em recém-nascidos até 4 semanas de idade (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[...]

Doentes com compromisso da função renal

Antes da administração de Optimark, todos os doentes devem ser submetidos a um rastreio para disfunção renal através de análises laboratoriais.

Foram notificados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) associados à utilização de Optimark e de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com compromisso renal grave agudo ou crónico (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda. O Optimark é contraindicado neste tipo de doentes (ver secção 4.3). Doentes que foram ou são submetidos a um transplante hepático estão particularmente em risco uma vez que a incidência da insuficiência renal aguda é elevada neste grupo. Por isso, Optimark não pode ser utilizado em doentes que foram ou são submetidos a um transplante hepático e em recém-nascidos (ver secção 4.3).

3. Lítio – Tumores renais sólidos (EPI TT n.º 18090)

Considerando os dados disponíveis, o PRAC concordou que as evidências são suficientes para concluir que o uso de longa duração de lítio pode induzir microquistos, oncocitomas e carcinomas renais dos ductos coletores. Por conseguinte, os titulares das autorizações de introdução no mercado de medicamentos contendo lítio devem apresentar uma alteração, no prazo de 2 meses, para alterar a informação do medicamento, conforme descrito de seguida (texto novo sublinhado). Além disso, deve ser realizada farmacovigilância de rotina para caracterizar melhor o risco.

RCM:

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tumores renais: Foram notificados casos de microquistos, oncocitomas e carcinoma do ducto coletor renal em doentes com compromisso renal grave que receberam tratamento com lítio por período superior a 10 anos (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Afeções renais e urinárias:

Frequência desconhecida: Microquistos, oncocitoma e carcinoma do ducto coletor renal (em tratamento de longa duração) (ver secção 4.4).

Folheto Informativo:

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> <nome do medicamento>

Advertências e precauções:

Tumores renais: Os doentes com compromisso renal grave que receberam tratamento com lítio por mais de 10 anos podem ter o risco de desenvolver um tumor benigno ou maligno no rim (microquistos, oncocitoma e carcinoma do ducto coletor renal).

4. Efeitos secundários possíveis:

Frequência desconhecida: Tumores benignos/malignos no rim (microquistos, oncocitoma e carcinoma do ducto coletor renal) (em tratamento de longa duração).

Os medicamentos homeopáticos contendo lítio não são afetados por esta recomendação do PRAC.

4. Paroxetina – Agressão (EPI TT n.º 18089)

Tendo em conta todos os dados disponíveis, o PRAC concordou que todos os titulares de AIM de medicamentos contendo paroxetina devem apresentar uma alteração, no prazo de 2 meses, com o propósito de alterar a informação do medicamento (secção 4.8 do RCM e folheto informativo), conforme descrito de seguida (texto novo sublinhado).

RCM:

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis:

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequência desconhecida: agressividade

Nota de rodapé - foram observados casos de agressividade durante o período de pós-comercialização

Folheto Informativo:

Secção 4 Efeitos secundários possíveis:

Frequência desconhecida: agressividade

5. Valproato e substâncias relacionadas – Toxicidade mitocondrial (EPI TT n.º 17956)

Considerando os dados apresentados pelos titulares de autorizações de introdução no mercado e o aconselhamento fornecido pelo Grupo de Trabalho de Farmacogenómica, o PRAC concluiu que as evidências são suficientes para apoiar uma associação causal entre o valproato e o agravamento das doenças mitocondriais subjacentes, incluindo risco de hepatotoxicidade, que ocorre sobretudo em doentes que sofrem de mutações da POLG (polimerase gama).

Os titulares das autorizações de introdução no mercado de medicamentos contendo valproato (substâncias relacionadas) devem apresentar uma alteração, no prazo de 2 meses, com o propósito de alterar a informação do medicamento, conforme descrito de seguida (texto novo sublinhado).

RCM:

4.3. Contraindicações

Valproato é contraindicado em doentes que tenham doenças mitocondriais causadas por mutações no gene nuclear que codifica a enzima mitocondrial polimerase gama (POLG), como por exemplo, a síndrome de Alpers-Huttenlocher, e em crianças com menos de dois anos de idade em que se suspeita de terem doenças relacionadas com a POLG (ver secção 4.4).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com doença mitocondrial conhecida ou presumida

O valproato pode desencadear ou agravar sinais clínicos de doenças mitocondriais subjacentes causadas por mutações do ADN mitocondrial, bem como do gene nuclear que codifica a POLG. Em particular, foram notificados com uma taxa mais elevada casos de insuficiência hepática aguda induzida pelo valproato e mortes relacionadas com o fígado em doentes com síndromes neurometabólicas hereditárias causadas por mutações no gene para a enzima mitocondrial polimerase gama (POLG), como por exemplo a síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Deve suspeitar-se de doenças relacionadas com a POLG em doentes com antecedentes familiares ou sintomas sugestivos das mesmas, incluindo mas não limitado a encefalopatia inexplicada, epilepsia refratária (focal, mioclónica), estado epiléptico como manifestação inicial, atrasos no desenvolvimento, regressão psicomotora, neuropatia axonal sensoriomotora, miopia, ataxia cerebelosa, oftalmoplegia ou enxaqueca complicada com aura occipital. A avaliação genética da mutação POLG deve ser efetuada de acordo com a prática clínica atual para a avaliação de diagnóstico destas doenças (ver secção 4.3).

Folheto Informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> <nome do medicamento>

Não <tome> <utilize> <nome do medicamento>:

se tem uma doença mitocondrial (exemplo: síndrome de Alpers-Huttenlocher) causada por um problema genético

Advertências e precauções

Fale com o seu médico <ou>, <farmacêutico> <ou enfermeiro> antes de <tomar> <utilizar> <nome do medicamento>:

Se sabe da existência de uma doença mitocondrial na sua família causada por um problema genético