



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22. januar 2015
EMA/PRAC/63323/2015
Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning

PRAC's anbefalinger om signaler til ajourføring af produktinformationen

Vedtaget den 6.-9. januar 2015, PRAC

1. Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, simvastatin – Immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) (EPITT nr. 18140)

Efter gennemgang af den foreliggende dokumentation fra litteraturen vedtog PRAC, at indehaverne af markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin eller lovastatin inden 2 måneder skal indsende en ansøgning om ændring af produktinformationen som beskrevet nedenfor (ny tekst er understreget):

Produktresumé:

Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen:

I meget sjældne tilfælde er beskrevet immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med visse statiner. Klinisk er IMNM karakteriseret ved vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serum-kreatininkinase, som begge vedvarer trods seponering af statinbehandlingen.

Punkt 4.8 – Bivirkninger:

Muskuloskeletale lidelser

Ikke kendt: Immunmedieret nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4)

Indlægsseddel:

Afsnit 2:

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis <du> <De> har vedvarende muskelsvaghed. Det kan være nødvendigt med ekstra prøver og lægemidler for at stille diagnosen og behandle dette.

Afsnit 4:

Bivirkninger med ukendt hyppighed: Vedvarende muskelsvaghed.



2. Gadodiamid, gadopentetinsyre, gadoversetamid – Nefrogen systemisk fibrose hos patienter med akut nyreskade (EPITT nr. 408)

Efter gennemgang af den foreliggende dokumentation har PRAC vedtaget, at indehaveren af markedsføringstilladelse for Omniscan, Optimark og Magnevist inden 2 måneder skal indsende en ansøgning om ændring af produktinformationen som beskrevet i det følgende (ny tekst er understreget / tekst, som skal slettes, er gennemstregt). Indlægssedlerne skal ajourføres tilsvarende. Efter ændring af markedsføringstilladelsen for disse produkter skal indehaverne af markedsføringstilladelse for alle produkter med samme aktive stof indsende en tilsvarende ansøgning om ændring.

Ændring af produktinformationen for Omniscan (gadodiamid) og Magnevist (gadopentetinsyre)

4.2 Dosering og administration

[...]

Nedsat nyrefunktion

<særnavn> er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade samt hos patienter i den perioperative periode ved levertransplantation (se pkt. 4.3).

4.3 Kontraindikationer

<særnavn> er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade hos patienter i den perioperative periode ved levertransplantation samt hos nyfødte op til 4-ugers alderen (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[...]

Patienter med nedsat nyrefunktion

Før administration af <særnavn> bør alle patienter screenes for renal dysfunktion ved laboratorieprøver.

Der er beskrevet nefrogen systemisk fibrose (NSF) ved brug af <særnavn> og visse andre gadoliniumholdige kontrastmidler hos patienter med akut eller kronisk svær nyrefunktionsnedsættelse (GFR <30 ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade. <Særnavn> er kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3). Patienter, som får foretaget levertransplantation, er særligt udsat på grund af høj forekomst af akut nyresvigt i denne gruppe. <Særnavn> må derfor ikke anvendes ~~hos patienter med svært nedsat nyrefunktion~~, hos patienter i den perioperative periode ved levertransplantation eller hos nyfødte (se pkt. 4.3).

Ændringer af produktresuméet for Optimark (gadoversetamid)

4.2 Dosering og administration

[...]

Nedsat nyre- og leverfunktion

Optimark er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade, hos patienter, som har fået foretaget levertransplantation, eller patienter i den perioperative periode ved levertransplantation (se pkt. 4.3).

4.3 Kontraindikationer

[...]

Optimark er kontraindiceret

- ved svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade,
- efter levertransplantation,
- i den perioperative periode ved levertransplantation, og
- hos nyfødte op til 4-ugers alderen (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

[...]

Patienter med nedsat nyrefunktion

Før administration af Optimark skal alle patienter screenes for renal dysfunktion ved laboratorieprøver.

Der er beskrevet nefrogen systemisk fibrose (NSF) ved brug af Optimark og visse andre gadoliniumholdige kontrastmidler hos patienter med akut eller kronisk svær nyrefunktionsnedsættelse (GFR <30ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade. Optimark er kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3). Patienter, som har fået foretaget eller undergår levertransplantation, er særligt udsat på grund af høj forekomst af akut nyresvigt i denne gruppe. Optimark må derfor ikke anvendes hos patienter, som har fået foretaget alle undergår levertransplantation, eller hos nyfødte (se pkt. 4.3).

3. Lithium – Renale organer (EPITT nr. 18090)

På baggrund af de foreliggende data har PRAC vedtaget, at der er tilstrækkelig dokumentation til at konkludere, at langvarig anvendelse af lithium kan bevirke mikrocyster, onkocytomer og karcinomer i samlerørene i nyrene. Indehaverne af markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende lithium skal derfor inden 2 måneder indsende en ansøgning om ændring af produktinformationen som beskrevet nedenfor (ny tekst er understreget). Desuden skal der foretages rutinemæssig lægemiddellovervågning for at karakterisere risikoen bedre.

Produktresumé:

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nyretumorer: Der er beskrevet mikrocyster, onkocytomer og karcinom i nyrenes samlerør hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som har fået lithium i mere end 10 år (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Nyrer og urinveje:

Ukendt hyppighed: Mikrocyster, onkocytomer og karcinomer i samlerørene i nyrerne (ved langvarig behandling) (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel:

2. Det skal du vide, før du begynder at <tage> <bruge> <særnavn>

Advarsler og forsigtighedsregler:

Nyresvulster: Patienter med svært nedsat nyrefunktion, som har fået lithium i mere end 10 år, kan risikere at få en godartet eller ondartet nyresvulst (mikrocyster, onkocytomer eller karcinomer i nyrernes samlerør).

4. Bivirkninger:

Ukendt hyppighed: Godartede/ondartede svulster i nyrerne (mikrocyster, onkocytom eller karcinom i nyrernes samlerør) (ved langvarig behandling).

Homøopatiske lægemidler indeholdende lithium er ikke omfattet af denne anbefaling fra PRAC.

4. Paroxetin – Aggression (EPITT nr. 18089)

På grundlag af alle foreliggende data vedtog PRAC, at indehavere af markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende paroxetin inden 2 måneder skal indsende en ansøgning om ændring af produktinformationen (punkt 4.8 i produktresuméet og indlægssedlen) som beskrevet i det følgende (ny tekst er understreget).

Produktresumé:

Punkt 4.8 – Bivirkninger:

Psykiske lidelser

Hyppighed "ikke kendt": aggression

Fodnote - Tilfælde af aggression er iagttaget efter markedsføring

Indlægsseddel:

Punkt 4 Bivirkninger:

Hyppighed "ikke kendt": aggression

5. Valproat og relaterede stoffer – Mitokondriel toksicitet (EPITT nr. 17956)

På baggrund af data fra indehaverne af markedsføringstilladelse og rådgivning fra arbejdsgruppen vedrørende farmakogenomik konkluderede PRAC, at der er tilstrækkelig evidens for en årsagssammenhæng mellem valproat og forværring af underliggende mitokondrielle sygdomme, herunder risikoen for hepatotoksicitet, der hovedsagelig forekommer hos patienter med mutationer af POLG (polymerase gamma).

Indehaverne af markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende valproat (og relaterede stoffer) skal inden 2 måneder indsende en ansøgning om ændring af produktinformationen som beskrevet i det følgende (ny tekst er understreget).

Produktresumé:

4.3. Kontraindikationer

Valproat er kontraindiceret hos patienter med mitokondrielle sygdomme forårsaget af mutationer i det kernegen, der koder for det mitokondrielle enzym polymerase γ (POLG), f.eks. Alpers-Huttenlocher syndrom, og hos børn under 2 år, som formodes at have en POLG-relateret sygdom (se pkt. 4.4).

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med kendt eller formodet mitokondriel sygdom

Valproat kan fremkalde eller forværre kliniske tegn på underliggende mitokondrielle sygdomme forårsaget af mutationer i det mitokondrielle DNA og af POLG-genet, der kodes i cellekernen. Der er således øget hyppighed af indberetninger om valproat-induceret akut leversvigt og leverrelaterede dødsfald hos patienter med hereditære neurometaboliske syndromer som følge af mutationer i genet for det mitokondrielle enzym polymerase γ (POLG), f.eks. Alpers-Huttenlocher syndrom.

POLG-relaterede sygdomme bør formodes ved familiær anamnese eller symptomer tydende på POLG-relateret sygdom, herunder, men ikke begrænset til, uforklarlig encefalopati, refraktær epilepsi (fokal, myoklonisk), status epilepticus ved undersøgelse, forsinket udvikling, psykomotorisk regression, aksonal sensomotorisk neuropati, myopati, cerebellar ataksi, oftalmoplegi eller kompliceret migræne med occipital aura. Der bør testes for POLG-mutation i henhold til gældende klinisk praksis for diagnostisk vurdering af sådanne sygdomme (se pkt. 4.3).

Indlægsseddel

Afsnit 2. Det skal <du> <De> vide, før <du> <De> begynder at <tage> <bruge> <lægemidlets navn>

<Du> <De> bør ikke <tage> <bruge> <lægemidlets navn>:

hvis <du> <De> har en arvelig lidelse, der medfører en mitokondriel sygdom (f.eks. Alpers-Huttenlocher syndrom).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen <, > <eller> < apoteket > <eller sundhedspersonalet >, før <De> <du> <tager>
<bruger> <lægemidlets navn>:

hvis <du> <De> ved, at der i familien er et arveligt problem, som medfører en mitokondriel sygdom.