



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 gennaio 2015  
EMA/PRAC/63310/2015  
Comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza

## Raccomandazioni PRAC sui segnali per l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto

Adottate durante il PRAC del 6-9 gennaio PRAC

### 1. Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, simvastatina – miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) (EPITT no 18140)

Considerate le prove disponibili in letteratura, il PRAC ha concordato che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina o lovastatina debbano presentare una variazione entro 2 mesi, al fine di modificare le informazioni sul prodotto come descritto di seguito (testo nuovo sottolineato):

#### Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP):

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego:

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (*Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinina sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati:

Patologie del sistema muscoloscheletrico:

Frequenza non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)

#### Foglietto illustrativo:

Paragrafo 2:

Inoltre, informi il medico o il farmacista se ha una debolezza muscolare costante. Potrebbero essere necessari ulteriori esami e medicinali per la diagnosi e il trattamento di questa condizione.

Paragrafo 4:

Effetti indesiderati di frequenza non nota: debolezza muscolare costante.



## 2. Gadodiamide; acido gadopentetico; gadoversetamide – Fibrosi nefrogenica sistemica in pazienti con danno renale acuto (EPITT no 408)

Considerate le prove disponibili, il PRAC ha concordato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Omniscan, Optimark e Magnevist debba presentare una variazione entro 2 mesi, al fine di modificare le informazioni sul prodotto come descritto di seguito (testo nuovo sottolineato / testo da eliminare ~~barrato~~). I fogli illustrativi devono essere aggiornati di conseguenza. In seguito alla variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per questi medicinali, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di qualsiasi medicinale avente lo stesso principio attivo devono presentare una rispettiva domanda di variazione.

### Modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto per Omniscan (gadodiamide) e Magnevist (acido gadopentetico)

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

[...]

Insufficienza renale

<nome di fantasia> è controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e/o danno renale acuto e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.3 Controindicazioni

<nome di fantasia> è controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e/o danno renale acuto, in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato e nei neonati fino a 4 settimane di età (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

[...]

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Prima della somministrazione di <nome di fantasia>, tutti i pazienti vanno sottoposti a screening delle disfunzioni renali, con test di laboratorio.

Sono stati riportati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di <nome di fantasia> e di alcuni altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con insufficienza renale severa acuta o cronica (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e/o danno renale acuto. <nome di fantasia> è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato sono esposti ad un rischio particolare dal momento che l'incidenza di insufficienza renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti. Quindi, <nome di fantasia> non va usato ~~nei pazienti con insufficienza renale severa~~, nei pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato e nei neonati (vedere paragrafo 4.3).

### Modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto per Optimark (gadoversetamide)

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

[...]

Danno renale ed epatico

Optimark è controindicato nei pazienti con grave danno renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e/o danno renale acuto e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato o nella fase peri-operatoria di un trapianto di fegato (vedere paragrafo 4.3).

#### 4.3 Controindicazioni

[...]

Optimark è controindicato

- nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e/o danno renale acuto
- nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di fegato o
- nella fase peri-operatoria di un trapianto di fegato e
- nei neonati fino a 4 settimane di età (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

[...]

##### Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Prima della somministrazione di Optimark, tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening della funzionalità renale tramite analisi di laboratorio.

Sono stati osservati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di Optimark e di alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio in pazienti con grave compromissione acuta o cronica della funzionalità renale (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e/o danno renale acuto. Optimark è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che hanno subito o stanno per subire un trapianto di fegato sono particolarmente a rischio, perché l'incidenza di insufficienza renale acuta è alta in questa categoria di pazienti. Pertanto, Optimark non deve essere usato nei pazienti che hanno ricevuto o stanno per ricevere un trapianto di fegato e nei neonati (vedere paragrafo 4.3).

### 3. Litio – Tumori renali solidi (EPITT no 18090)

Alla luce dei dati disponibili, il PRAC ha convenuto che vi siano prove sufficienti per concludere che l'uso a lungo termine di litio può indurre microcisti, oncocitomi e carcinomi renali dei dotti collettori. Pertanto, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti litio devono presentare una variazione entro 2 mesi, al fine di modificare le informazioni sul prodotto come descritto di seguito (testo nuovo sottolineato). Inoltre, devono essere condotte le attività di farmacovigilanza di routine per meglio caratterizzare il rischio.

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto:**

##### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tumori renali: casi di microcisti, oncocitomi e carcinoma renale dei dotti collettori sono stati segnalati in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale trattati con litio per più di 10 anni (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Patologie renali e urinarie:

Frequenza non nota: microcisti, oncocitoma e carcinoma renale dei dotti collettori (nella terapia a lungo termine) (vedere paragrafo 4.4).

#### **Foglietto illustrativo:**

2. Cosa deve sapere prima di <prendere> <usare> <denominazione del medicinale>

Avvertenze e precauzioni:

Tumori del rene: i pazienti con grave compromissione della funzionalità renale trattati con litio per più di 10 anni possono essere a rischio di sviluppare un tumore del rene benigno o maligno (microcisti, oncocitoma o carcinoma renale dei dotti collettori).

4. Possibili effetti indesiderati:

Frequenza non nota: tumori del rene benigni/maligni (microcisti, oncocitoma o carcinoma renale dei dotti collettori (nella terapia a lungo termine)

**I prodotti omeopatici contenenti litio non sono interessati da questa raccomandazione del PRAC.**

## **4. Paroxetina – Aggressività (EPITT no 18089)**

Tenuto conto di tutti i dati disponibili, il PRAC ha concordato che tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i prodotti a base di paroxetina devono presentare entro 2 mesi una domanda di variazione per modificare le informazioni sul prodotto (paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo) come descritto di seguito (nuovo testo sottolineato).

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto:**

Paragrafo 4.8 -Effetti indesiderati:

Disturbi psichiatrici

Frequenza "non nota": aggressività

Nota a piè di pagina – casi di aggressività sono stati osservati nell'esperienza post-immissione in commercio

#### **Foglio illustrativo:**

Paragrafo 4 –Possibili effetti indesiderati:

Frequenza "non nota": aggressività

## 5. Valproato e sostanze correlate – Tossicità mitocondriale (EPITT no 17956)

Alla luce dei dati presentati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e della consulenza fornita dal gruppo di lavoro sulla farmacogenomica, il PRAC ha concluso che gli elementi di prova sono sufficienti a corroborare un nesso causale tra l'uso di valproato e un peggioramento delle concomitanti malattie mitocondriali, compreso il rischio di epatotossicità che si verifica perlopiù in pazienti che presentano mutazioni del gene POLG (codificante la polimerasi gamma).

I titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti valproato (e sostanze correlate) devono presentare una domanda di variazione entro 2 mesi per modificare le informazioni sul prodotto come descritto di seguito (nuovo testo sottolineato).

### Riassunto delle caratteristiche del prodotto:

#### 4.3. Controindicazioni

Valproato è controindicato nei pazienti in cui si osservano disturbi mitocondriali causati da mutazioni del gene nucleare codificante l'enzima mitocondriale polimerasi  $\gamma$  (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, oltre che nei bambini di età inferiore ai due anni con sospetto disturbo associato a POLG (cfr. il paragrafo 4.4).

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Pazienti con malattia mitocondriale nota o sospetta

Valproato può scatenare o peggiorare i segni clinici di concomitanti malattie mitocondriali causate da mutazioni del DNA mitocondriale oltre che del gene nucleare codificante POLG. In particolare, nei pazienti con sindromi neurometaboliche ereditarie causate da mutazioni del gene per l'enzima mitocondriale polimerasi  $\gamma$  (POLG), per esempio la sindrome di Alpers-Huttenlocher, sono state segnalate con maggior frequenza insufficienza epatica acuta e decessi per epatopatie indotti da valproato.

Si devono sospettare disturbi associati al gene POLG in pazienti con una storia familiare o sintomi suggestivi di un disturbo di questo genere, compresi a titolo meramente esemplificativo encefalopatia inspiegata, epilessia refrattaria (focale, mioclonica), stato epilettico alla presentazione, ritardi dello sviluppo, regressione psicomotoria, neuropatia assonale sensitivo-motoria, miopatia, atassia cerebellare, oftalmoplegia o emicrania complicata con aura occipitale. Il test della mutazione POLG va effettuato in conformità con la pratica clinica attuale per la valutazione diagnostica di tali disturbi (cfr. il paragrafo 4.3).

### Foglio illustrativo

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di <assumere> <usare> <nome del prodotto>

Non <assumere> <usare> <nome del prodotto>:

Se presenta un problema genetico responsabile di un disturbo mitocondriale (per esempio, sindrome di Alpers-Huttenlocher)

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> , <al farmacista> <o a un infermiere> prima di <assumere> <usare>  
<nome del prodotto>:

È al corrente dell'esistenza di un problema genetico responsabile di un disturbo mitocondriale nella sua famiglia.