



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22. tammikuuta 2015
EMA/PRAC/63328/2015
Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC)

Signaaleihin perustuvat PRACin suositukset valmistetietojen päivittämistä varten

Hyväksytty 6.–9. tammikuuta 2015 PRACin kokouksessa

1. Atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, simvastatiini – immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (IMNM) (EPITT no 18140)

Arvioituaan kirjallisuudesta saatavat todisteet PRAC päätti, että atorvastatiinia, simvastatiinia, pravastatiinia, fluvastatiinia, pitavastatiinia tai lovastatiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava valmistetietojen muuttamista koskeva muutoshakemus kahden kuukauden kuluessa jäljempänä kuvatun mukaisesti (uusi teksti alleviivattu):

Valmisteyhteenveto:

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä) on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen, ja nämä oireet ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset:

Luuston ja lihaksiston häiriöt:

Yleisyys tuntematon: Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste:

Kohta 2:

Kerro myös lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla on jatkuvaa lihasheikkoutta. Lisätutkimukset ja -lääkitys voivat olla tarpeen sen diagnosoimiseksi ja hoitamiseksi.

Kohta 4:

Sivuvaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon: jatkuva lihasheikkous.



2. Gadodiamidi; gadopenteettihappo; gadoversetamidi – nefrogeeninen systeeminen fibroosi potilailla, joilla on akuutti munuaisvaurio (EPITT no 408)

Arvioituaan saatavilla olevat todisteet PRAC päätti, että Omniscanin, Optimarkin ja Magnevistin myyntiluvan haltijoiden on toimitettava valmistetietojen muuttamista koskeva muutoshakemus kahden kuukauden kuluessa jäljempänä kuvatun mukaisesti (uusi teksti on alleviivattu / poistettava teksti on yliviivattu). Pakkausselosteet on päivitettävä vastaavasti. Koska näiden valmisteiden myyntilupaa muutetaan, myyntiluvan haltijoiden on toimitettava muutoshakemus kaikista samaa vaikuttavaa ainetta sisältävästä valmisteesta.

Omniscanin (gadodiamidi) ja Magnevistin (gadopenteettihappo) valmisteyhteenvedon muutokset

4.2 Annostus ja antotapa

[...]

Munuaisten vajaatoiminta

<Kauppanimi> on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ja/tai akuutti munuaisvaurio sekä maksansiirron perioperatiivisessa vaiheessa olevilla potilailla (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

<Kauppanimi> on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ja/tai akuutti munuaisvaurio sekä maksansiirron perioperatiivisessa vaiheessa olevilla potilailla ja alle neljän viikon ikäisillä vastasyntyneillä (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[...]

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ennen <kauppanimi>-valmisteen antamista mahdollinen munuaisten vajaatoiminta on tarkastettava kaikilta potilailta laboratoriokokeilla.

<Kauppanimi>-valmisteen ja joidenkin muiden gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käyttöön liittyvää nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF:ää) on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on akuutti tai krooninen vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ja/tai akuutti munuaisvaurio. <Kauppanimi> on vasta-aiheinen näillä potilailla (ks. kohta 4.3). Maksansiirtoa odottavien potilaiden riski on erityisen suuri, koska akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuus tässä ryhmässä on suurta. Sen vuoksi <kauppanimi>-valmistetta ei saa antaa ~~vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla~~ maksansiirron perioperatiivisessa vaiheessa oleville potilaille ja vastasyntyneille (ks. kohta 4.3).

Optimarkin (gadoversetamidi) valmisteyhteenvedon muutokset

4.2 Annostus ja antotapa

[...]

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Optimark on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ja/tai akuutti munuaisvaurio sekä potilailla, joille on tehty maksansiirto, ja potilailla, jotka ovat maksansiirron perioperatiivisessa vaiheessa (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

[...]

Optimark on vasta-aiheinen

- potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ja/tai akuutti munuaisvaurio
- potilailla, joille on tehty maksansiirto
- potilailla, jotka ovat maksansiirron perioperatiivisessa vaiheessa
- alle neljän viikon ikäisillä vastasyntyneillä (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[...]

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ennen Optimarkin antamista mahdollinen munuaisten vajaatoiminta on tarkastettava kaikilta potilailta laboratoriotesteillä.

Optimarkia ja joidenkin muiden gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käyttöön liittyvää nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF:ää) on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on akuutti tai krooninen vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ja/tai akuutti munuaisvaurio. Optimark on vasta-aiheinen näillä potilailla (ks. kohta 4.3). Maksansiirtoa odottavien tai uuden maksan saaneiden potilaiden riski on erityisen suuri, koska akuutin munuaisvaurion ilmaantuvuus tässä ryhmässä on suurta. Sen vuoksi Optimarkia ei saa käyttää potilailla, jotka odottavat maksansiirtoa tai joille se on jo tehty, eikä vastasyntyneillä (ks. kohta 4.3).

3. Litium – kiinteät munuaiskasvaimet (EPITT no 18090)

Arvioituaan saatavilla olevat tiedot PRAC päätti, että on riittävästi näyttöä siitä, että litiumin pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa mikrokystia, onkosytoomia ja munuaisten kokoojaputkien karsinomia. Näin ollen litiumia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava valmistetietojen muuttamista koskeva muutoshakemus kahden kuukauden kuluessa jäljempänä kuvatulla tavalla (uusi teksti on alleviivattu). Lisäksi on toteutettava tavanomaisia lääketurvatoimia, jotta riskiä voidaan luonnehtia paremmin.

Valmisteyhteenveto:

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaiskasvaimet: Tapauksia munuaisten mikrokystista, onkosytoomista ja kokoojaputken karsinoomista (ks. kohta 4.8) on havaittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka ovat käyttäneet litiumia yli 10 vuotta.

4.8 Haittavaikutukset

Munuaiset ja virtsatiet

Yleisyydeltään tuntemattomat: Mikrokystat, onkosytooma ja kokoojaputken karsinooma (pitkäaikaisessa hoidossa) (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste:

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <valmisteen nimi>

Varoitukset ja varotoimet:

Munuaiskasvaimet: Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka ovat käyttäneet litiumia yli 10 vuotta, saattaa olla hyvän- tai pahanlaatuisen munuaiskasvaimen (mikrokystat, onkosytooma tai kokoojaputken karsinooma) kehittymisen riski.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Yleisyydeltään tuntemattomat: Hyvän- tai pahanlaatuiset munuaiskasvaimet (mikrokystat, onkosytooma tai kokoojaputken karsinooma) (pitkäaikaisessa hoidossa).

Tämä PRACin suositus ei koske litiumia sisältäviä homeopaattisia valmisteita.

4. Paroksetiini – aggressio (EPITT no 18089)

Kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC päätti, että kaikkien paroksetiinia sisältävien valmisteiden myyntilupien haltijoiden on toimitettava valmistetietojen muuttamista koskeva muutoshakemus kahden kuukauden kuluessa (valmisteyhteenvedon kohta 4.8 ja pakkausselosteen kohta 4) jäljempänä kuvatun mukaisesti (uusi teksti alleviivattu).

Valmisteyhteenvedo:

Kohta 4.8: Haittavaikutukset:

Psyykkiset häiriöt

Yleisyys tuntematon: aggressio

Alaviite: Markkinoille tulon jälkeisten kokemusten mukaan aggressiotapauksia on havaittu.

Pakkausseloste:

Kohta 4: Mahdolliset haittavaikutukset

Yleisyys tuntematon: aggressiivisuus

5. Valproaatti ja vastaavat lääkeaineet – mitokondriotoksisuus (EPITT no 17956)

Myyntiluvan haltijoiden toimittamien tietojen ja farmakogenomiikan työryhmän antamien neuvojen perusteella PRAC päätti, että valproaatin käytön aiheuttamaa mitokondriotautien pahenemisen riskiä tukevia todisteita on riittävästi, mukaan lukien pääasiassa polymeraasi gamma (POLG) -geenin mutaatioita kantavilla potilailla ilmenevä valproaatin hepatotoksisuus.

Valproaattia (ja vastaavia aineita) sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava valmistetietojen muuttamista jäljempänä kuvatun mukaisesti (uusi teksti alleviivattu) koskeva muutoshakemus kahden kuukauden kuluessa.

Valmisteyhteenveto:

4.3 Vasta-aiheet

Valproaatti on vasta-aiheinen potilailla, joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeraasi gamma (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä), ja alle kaksivuotiailla lapsilla, joilla epäillään olevan POLG-mutaatioon liittyvä sairaus (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti

Valproaatin käyttö saattaa tuoda esiin tai pahentaa mitokondriotautien klinisiä löydöksiä. Näitä tauteja aiheuttavat mitokondriaalisen DNA:n sekä tuman POLG-geenin mutaatiot. Varsinkin valproaatin aiheuttamia akuutteja maksavaurioita ja maksaperäisiä kuolemantapauksia on raportoitu enemmän potilailla, joilla on mitokondriaalista POLG-entsyymiä koodaavan geenin mutaatioiden aiheuttamia perinnöllisiä neurometabolisia oireyhtymiä, esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä.

POLG-entsyymin toimintahäiriöihin liittyviä tauteja on aihetta epäillä, jos potilaan suvussa on POLG-geenivirheitä tai potilaalla itsellään näihin tauteihin viittaavia oireita. Löydöksiä ovat esimerkiksi selittämätön enkefalopatia, vaikeahoitoinen epilepsia (paikallisalkuinen, myoklonioita), status epilepticus, kehitysviiveet, psykomotorinen taantuminen, aksonaalinen sensorimotorinen neuropatia, myopatia, pikkuaivoataksia, silmälihashalvaus tai komplisoitunut migreeni, johon liittyy oksipitaalinen aura. POLG-geenin mutaatioiden tutkimus on tehtävä osana näiden tautien diagnostista arviota nykyisen klinisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.3).

Pakkausseloste:

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> <valmisteen nimi>

Älä <käytä> <ota> <valmisteen nimi>

- jos sinulla on periytyvä mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin <tai> <apteekkihenkilökunnan> <tai sairaanhoitajan> kanssa ennen kuin <otat> <käytät> <valmisteen nimi>

- jos tiedät, että perheessäsi on periytyviä mitokondriotauteja.