



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 януари 2015 г.  
EMA/PRAC/63321/2015  
Комитет за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност

## Препоръки на Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) относно сигнали за актуализиране на продуктовата информация

Приети на 6-9 януари 2015 г. PRAC

### **1. Аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, симвастатин - имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) (EPITТ no 18140)**

След преглед на наличните доказателства от литературата PRAC се съгласява, че ПРУ на лекарствени продукти, съдържащи аторвастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, питавастатин или ловастатин, трябва да подадат заявление за промяна в рамките на 2 месеца, за да се измени продуктовата информация, както е описано по-долу (новият текст е подчертан):

#### **Кратка характеристика на продукта (КХП):**

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции:

Мускулно-скелетните нарушения:

С неизвестна честота: Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)

#### **Листовка:**

Точка 2.

Също така информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако имате мускулна слабост, която е постоянна. Може да е необходимо провеждането на допълнителни изследвания и прием на допълнителни лекарства за диагностика и лечение на това състояние.



Точка 4

Нежелани реакции с неизвестна честота: Мускулна слабост, която е постоянна

## **2. Гадодамиид; гадопентетинова киселина; гадоверсетамид - нефрогенна системна фиброза при пациенти с остро бъбречно увреждане (ЕРІТТ по 408)**

След преглед на наличните доказателства PRAC се съгласява, че ПРУ на Omniscan, Optimark и Magnevist, трябва да подадат заявление за промяна в рамките на 2 месеца, за да се измени продуктовата информация, както е описано по-долу (новият текст е подчертан/текстът, който трябва да се изтрие е ~~зачеркнат~~). Листовките трябва да бъдат съответно актуализирани. След промяната на разрешението за употреба на тези продукти, ПРУ на всеки продукт със същото активно вещество трябва да подадат съответно заявление за промяна.

### **Промени в КХП на Omniscan (гадодамиид) и Magnevist (гадопентетинова киселина)**

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

[...]

Бъбречно увреждане

<Свободно избрано име> е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и/или остра бъбречна недостатъчност и при пациенти в периперативен период при чернодробна трансплантация (вж. точка 4.3).

#### **4.3 Противопоказания**

<Свободно избрано име> е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и/или остра бъбречна недостатъчност, и при пациенти в периперативен период при чернодробна трансплантация и при новородени на възраст до 4 седмици (вж. точка 4.4).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

[...]

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Преди приложение на <Свободно избрано име> на всички пациенти трябва да бъде направен скрининг за бъбречна дисфункция чрез провеждане на лабораторни изследвания.

Има съобщения за нефрогенна системна фиброза (НСФ), свързана с използването на <Свободно избрано име> и някои други гадолиний-съдържащи контрастни вещества при пациенти с остро или хронично тежко бъбречно увреждане ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и/или остра бъбречна недостатъчност. <Свободно избрано име> е противопоказан при тези пациенти (вж. точка 4.3). Пациентите, подложени на чернодробна трансплантация, са изложени на особен риск, тъй като честотата на острата бъбречна недостатъчност в тази група е висока. По тази причина <Свободно избрано име> не трябва да се използва ~~при пациенти с тежко бъбречно увреждане~~, при пациенти в периперативен период при чернодробна трансплантация и при новородени (вж. точка 4.3).

## Промени в КХП на Optimark (гадоверсетамид)

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

[...]

Бъбречно и чернодробно увреждане

Optimark е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и/или остра бъбречна недостатъчност и пациенти, които са претърпели чернодробна трансплантация или при пациенти в периперативен период при чернодробна трансплантация (вж. точка 4.3).

### 4.3 Противопоказания

[...]

Optimark е противопоказан

- при пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и/или остра бъбречна недостатъчност
- при пациенти, които са претърпели чернодробна трансплантация или
- при пациенти в периперативен период при чернодробна трансплантация и
- при новородени до 4-седмична възраст (вж. точка 4.4).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

[...]

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Преди приложение на Optimark, на всички пациенти трябва да бъде направен скрининг за бъбречна дисфункция чрез провеждане на лабораторни изследвания.

Има съобщения за нефрогенна системна фиброза (НСФ), свързана с използването на Optimark и някои гадолиний-съдържащи контрастни вещества при пациенти с остро или хронично тежко бъбречно увреждане ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) и/или остра бъбречна недостатъчност. Optimark е противопоказан при тези пациенти (вж. точка 4.3). Пациенти, които са претърпели или са подложени на чернодробна трансплантация са изложени на особен риск, тъй като честотата на острата бъбречна недостатъчност е висока в тази група. Следователно Optimark не трябва да се използва при пациенти, които са претърпели или са подложени на чернодробна трансплантация и при новородени (вж. точка 4.3).

## 3. Литий - солидни бъбречни тумори (EPITТ по 18090)

В светлината на наличните данни PRAC се съгласява, че доказателствата са достатъчни, за да се заключи, че дългосрочната употреба на литий може да предизвика микрокисти, онкоцитомии и карцином на събирателните бъбречни каналчета. Притежателите на разрешение за употреба на лекарствени продукти, съдържащи литий, трябва да подадат заявление за промяна в рамките на 2 месеца, за да се измени продуктовата информация, както е описано по-долу (новият текст е подчертан). Освен това за по-добро охарактеризиране на риска трябва да се извършва рутинно проследяване на лекарствената безопасност.

**КХП:**

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тумори на бъбреците: Случаи на микрокисти, онкоцитом и карцином на събирателните бъбречни каналчета са съобщавани при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които получават литий в продължение на повече от 10 години (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: Микрокисти, онкоцитом и карцином на събирателните бъбречни каналчета (при дългосрочна терапия) (вж. точка 4.4).

**Листовка:**

2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете> <използвате> <Име на продукта>

Предупреждения и предпазни мерки:

Тумори на бъбреците: Пациенти с тежко бъбречно увреждане, които получават литий в продължение на повече от 10 години може да са изложени на риск от развитие на доброкачествен или злокачествен бъбречен тумор (микрокисти, онкоцитом или карцином на събирателните бъбречни каналчета).

4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота: Доброкачествени/злокачествени тумори на бъбреците (микрокисти, онкоцитом или карцином на събирателните бъбречни каналчета) (при дългосрочна терапия).

**Хомеопатичните продукти, съдържащи литий, не са засегнати от тази препоръка на PRAC.**

## 4. Пароксетин – агресия (EPITТ no 18089)

Като взема предвид всички налични данни PRAC се съгласява, че всички ПРУ на лекарствени продукти, съдържащи пароксетин трябва да подадат заявление за промяна в рамките на 2 месеца, за да се измени продуктовата информация (точка 4.8 на КХП и листовката), както е описано по-долу (новият текст е подчертан).

**КХП:**

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

Психични нарушения

С неизвестна честота: агресия

Бележка под линия - случаи на агресия са наблюдавани при постмаркетинговия опит

## Листовка:

Точка 4 Възможни нежелани лекарствени реакции:

С неизвестна честота: агресия

## 5. Валпроат и свързани с него вещества - митохондриална токсичност (ЕРІТТ по 17956)

В светлината на подадените от притежателите на разрешение за употреба данни и консултацията от страна на работната група по фармакогеномика, PRAC заключава, че доказателствата са достатъчни, за да подкрепят причинно-следствена връзка между валпроат и влошаване на подлежащите митохондриални заболявания, включително риск от хепатотоксичност, срещани се главно при пациенти, страдащи от мутации в гена, кодиращ POLG (полимераза гама).

Притежателите на разрешение за употреба на лекарствени продукти, съдържащи валпроат (и свързаните с него вещества), трябва да подадат заявление за промяна в рамките на 2 месеца, за да се измени продуктовата информация, както е описано по-долу (новият текст е подчертан).

### КХП:

#### 4.3.Противопоказания

Валпроат е противопоказан при пациенти с митохондриални нарушения, причинени от мутации в ядрения ген, кодиращ митохондриалния ензим полимераза γ (POLG), напр. синдром на Alpers-Huttenlocher, както и при деца под двегодишна възраст, за които се смята, че имат нарушение, свързано с POLG гена (вж. точка 4.4).

#### 4.4.Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Пациенти с известно или подозирано митохондриално заболяване

Валпроат може да предизвика или да влоши клиничните признаци на подлежащите митохондриални заболявания, причинени от мутации в митохондриалната ДНК, както и в гена в ядрото, кодиращ POLG. По-специално, по-висок процент на валпроат-индуцирана остра чернодробна недостатъчност и свързана с черния дроб смърт се съобщава при пациенти с наследствени неврометаболични синдроми, причинени от мутации в гена, кодиращ митохондриалния ензим полимераза γ (POLG), напр. синдром на Alpers-Huttenlocher.

Нарушения, свързани с POLG, трябва да се подозират при пациенти с фамилна анамнеза или насочващи симптоми на свързано с POLG нарушение, включително, но не само необяснима енцефалопатия, рефрактерна епилепсия (фокална, миоклонична), статус епилептикус с клинична проява, изоставане в развитието, психомоторна регресия, аксонална сензомоторна невропатия, миопатия, церебеларна атаксия, офталмоплегия или усложнена мигрена с аура в окципиталната област. Тестът за POLG мутация се извършва в съответствие с настоящата клинична практика за диагностичната оценка на такива нарушения (вж. точка 4.3).

## Листовка

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да <приемете> <използвате> <Име на продукта>

Не <приемайте> <използвайте> <Име на продукта>:

Ако имате генетичен дефект, който води до митохондриално нарушение (напр. синдром на Алперс-Хутенлохер)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар <или> <,> <фармацевт> <или медицинска сестра>, преди да <приемете> <използвате> <Име на продукта> ако:

Знаете, че в семейството Ви има генетичен дефект, който води до митохондриално нарушение.