



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015  
EMA/PRAC/273922/2015 Corr.<sup>1</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## Doporučení výboru PRAC v souvislosti se signály pro aktualizaci informací o přípravku

Přijato na zasedání výboru PRAC konaném ve dnech 7.–10. dubna 2015

### 1. Daklatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasvir – arytmie (EPITT č. 18177)

Výbor PRAC posoudil případy závažné arytmie spojené s užíváním sofosbuviru (včetně kombinace s ledipasvirem) a/nebo daklatasviru, zejména u pacientů se stávajícími srdečními poruchami a pacientů léčených léčivou způsobujícími bradykardii. Výbor PRAC konstatoval, že u případů s nejméně výraznější příčinnou souvislostí byl přítomen amiodaron.

Následně výbor PRAC odsouhlasil tato opatření:

- Držitelé rozhodnutí o registraci přípravků Sovaldi, Harvoni a Daklinza předloží během 1 měsíce změnu, která upraví informace o přípravku níže popsáným způsobem (<nový text je podtržen / text určený k odstranění ~~škrtnut~~>).
- Držitelé rozhodnutí o registraci budou nové informace komunikovat prostřednictvím informačního dopisu zdravotnickým pracovníkům (DHPC) v souladu s textem a plánem komunikace odsouhlasených výbory PRAC a CHMP.
- Držitelé rozhodnutí o registraci budou pečlivě sledovat veškeré srdeční příhody při souběžném užívání amiodaronu, betablokátorů a dalších antiarytmických léčiv i bez něj a v dalších zprávách PSUR předložit kumulativní zhodnocení bezpečnosti. Při hodnocení jednotlivých případů, které budou přezkoumány, je nutno vzít v úvahu dlouhý eliminační poločas amiodaronu. Vzhledem k tomu, že mechanismus vzájemné interakce mezi léčivou je nejasný, držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby plánované neklinické studie prozkoumaly možné farmakodynamické i farmakokinetické působení.

#### Souhrn údajů o přípravku pro přípravky Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Závažná bradykardie a srdeční blokáda



Při užívání přípravku <obchodní název přípravku> v kombinaci s přípravkem <přízpůsobte podle přípravku> a souběžně užívaným amiodaronem s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Mechanismus není znám.

V rámci klinického vývoje sofosbuviru a přímo působících antivirotik/DAA) bylo jejich souběžné užívání s amiodaronem prozkoumáno pouze omezeně. Případy mohou být život ohrožující, proto má být amiodaron u pacientů užívajících přípravek <obchodní název přípravku> používán pouze tehdy, jestliže jiná alternativní antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti byli při zahajování léčby přípravkem <obchodní název přípravku> pečlivě sledováni. Pacienti, u kterých bylo zjištěno vysoké riziko bradyarytmií, mají být pečlivě sledováni po dobu 48 hodin ve vhodných klinických podmínkách.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu mají být vhodným způsobem sledováni i pacienti, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahajují léčbu přípravkem <přízpůsobte podle přípravku>.

Všichni pacienti, kteří užívají přípravek <obchodní název přípravku> v kombinaci s amiodaronem a spolu s dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci či bez nich, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

#### Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

<b>Amiodaron</b>	<u>Interakce nebyly studovány.</u>	<u>Používejte pouze tehdy, není-li k dispozici jiná alternativa. Při podávání tohoto léčivého přípravku s přípravkem &lt;obchodní název přípravku&gt; se doporučuje pečlivé sledování (viz body 4.4 a 4.8).</u>
------------------	------------------------------------	---

#### Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Srdeční arytmie

Při užívání přípravku <obchodní název přípravku> v kombinaci s přípravkem <přízpůsobte podle přípravku> a souběžně užívaným amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády (viz body 4.4 a 4.5).

#### **Pouze souhrn údajů o přípravku pro přípravek Daklinza**

#### Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podání daklatasviru s kterýmkoli z následujících léčiv: inhibitory PDE-5, léčivými přípravky ze třídy inhibitorů ACE (např. enalapilem), léčivými přípravky ze třídy antagonistů receptoru pro angiotensin II (např. losartanem, irbesartanem, olmesartanem, kandesartanem, valsartanem),

amiodaronem, dizopyramidem, propafenonem, flekainidem, mexilitinem, chinidinem či antacidy se neočekávají klinicky významné účinky na farmakokinetiku žádného z léčivých přípravků.

### **Příbalová informace přípravků Sovaldi, Harvoni, Daklinza**

#### **Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <obchodní název přípravku> užívat**

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku <obchodní název přípravku> se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- v současnosti užíváte nebo jste během posledních několik měsíců užíval(a) léčivo amiodaron k léčbě nepravidelného srdečního tepu (pokud jste tento léčivý přípravek užíval(a), váš lékař může zvážit alternativní léčbu).

Informujte svého lékaře okamžitě, jestli užíváte jakékoli léčivé přípravky z důvodu problémů se srdcem a během léčby se u vás objeví:

- dušnost,
- závratě,
- bušení srdce
- mdloby.

Jiné léčivé přípravky a přípravek <obchodní název přípravku>

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léčivých přípravků:

- amiodaron, užívaný k léčbě nepravidelného srdečního tepu

## **2. Interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon beta-1a; interferon beta-1b; peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b; peginterferon beta-1a – plicní arteriální hypertenze (EPITT č. 18059)**

Na základě publikovaných klinických i neklinických údajů a na základě spontánních hlášení je výbor PRAC toho názoru, že nelze vyloučit příčinnou souvislost mezi užíváním interferonů alfa a beta a rozvojem plicní arteriální hypertenze, sice vzácným, nicméně závažným onemocněním. Výbor PRAC proto odsouhlasil, že držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících interferon alfa a beta mají do 2 měsíců předložit změnu, která doplní informace o přípravku níže popsáním způsobem (nový text je podtržen):

### **Souhrn údajů o přípravku:**

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

*[Přípravky obsahující interferon alfa a beta]*

Do třídy orgánových systémů „respirační, hrudní a mediastinální poruchy“ má být přidána „plicní arteriální hypertenze“ s frekvencí „není známo“.

„\*Znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze“<sup>1</sup>

Bod 4.8 písm. c)

#### Plicní arteriální hypertenze

##### *[Přípravky obsahující interferon alfa]*

U přípravků s interferonem alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), zejména u pacientů s rizikovými faktory PAH (např. portální hypertenzí, infekcí HIV, cirhózou). Příhody byly hlášeny v různých časových odstupech, v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby interferonem alfa.

##### *[Přípravky obsahující interferon beta]*

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

#### **Příbalová informace:**

Bod 4 – Možné nežádoucí účinky

##### *[Přípravky obsahující interferon alfa]*

Přidat pod frekvenci „není známo“ (z dostupných údajů nelze frekvenci určit).

Plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické závažným zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Může k němu dojít zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. infekcí HIV nebo závažnými problémy s játry (cirhózou). Nežádoucí účinek se může rozvinout v různých časových odstupech od začátku léčby <přípravkem> {X}, obvykle během několika měsíců.

##### *[Přípravky obsahující interferon beta]*

Přidat pod frekvenci „není známo“ (z dostupných údajů nelze frekvenci určit).

Plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické silným zúžením krevních cév v plicích což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby <přípravkem> {X} a to až do několika let od zahájení léčby.

### **3. Trabektedin – syndrom kapilárního úniku (EPITT č. 18155)**

Vzhledem k dostupným údajům z hlášených případů z databáze EudraVigilance a údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci výbor PRAC rozhodl, že existuje opodstatněná možnost příčinné souvislosti mezi syndromem kapilárního úniku a užíváním trabektedinu. Vzhledem k závažnosti onemocnění dospěl výbor PRAC k závěru, že je nutná aktualizace informací o přípravku. Držitel rozhodnutí o registraci pro trabektedin proto má do 2 měsíců předložit změnu, která upraví informace o přípravku níže popsáním způsobem (nový text je podtržen).

#### **Souhrn údajů o přípravku**

<sup>1</sup> This sentence was missing from the initial version published on 13 May 2015 (amended on 26 May 2015).

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Méně časté: U trabektedinu byly hlášeny případy podezření na syndrom kapilárního úniku.