



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015
EMA/PRAC/273925/2015
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με ενδείξεις που αιτιολογούν επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος

Εγκρίθηκαν κατά τη συνεδρίαση της PRAC στις 7-10 Απριλίου 2015

1. Ντακλατασβίρη· σοφοσμπουβίρη· σοφοσμπουβίρη, λεδιπασβίρη – Αρρυθμία (ΕΡΙΤΤ αριθ. 18177)

Η PRAC αξιολόγησε περιστατικά σοβαρής αρρυθμίας που σχετίζονται με τη χρήση σοφοσμπουβίρης (συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού με λεδιπασβίρη) ή/και ντακλατασβίρης, ιδίως σε ασθενείς με διαπιστωμένες καρδιακές διαταραχές οι οποίοι λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της βραδυκαρδίας. Η PRAC παρατήρησε ότι τα περιστατικά στα οποία είναι πιο προφανής η αιτιολογική συσχέτιση σχετίζονταν με τη χρήση αμιοδαρόνης.

Συνεπώς, η PRAC κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) των *Sovaldi*, *Harvoni* και *Daklinza* πρέπει να υποβάλουν εντός 1 μήνα αίτηση τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος σύμφωνα με όσα περιγράφονται ακολούθως (<το νέο κείμενο είναι υπογραμμισμένο / το κείμενο που πρέπει να διαγραφεί επισημαίνεται με διακριτή γραφή>)
- Οι ΚΑΚ πρέπει να αποστείλουν άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) βάσει του κειμένου και του σχεδίου κοινοποίησης, που συμφωνήθηκαν με την PRAC και τη CHMP.
- Οι ΚΑΚ πρέπει να παρακολουθούν στενά όλα τα καρδιακά επεισόδια με ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση αμιοδαρόνης, βήτα αποκλειστών και άλλων αντιαρρυθμικών παραγόντων και να υποβάλουν επικαιροποιήσεις των συγκεντρωτικών ανασκοπήσεων της ασφάλειας στο πλαίσιο των επόμενων εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ). Για την επιλογή των περιστατικών που θα συμπεριληφθούν στις τροποποιήσεις πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μεγάλη διάρκεια ημιζωής της αμιοδαρόνης.
- Δεδομένου ότι ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων που παρατηρείται με την αμιοδαρόνη παραμένει ασαφής, οι ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσουν ότι οι προγραμματισμένες μη



κλινικές μελέτες διερευνούν τόσο τις δυνητικές φαρμακοδυναμικές όσο και τις φαρμακοκινητικές επιδράσεις.

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του Sivaldi, του Harvoni, του Daklinza

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν το <εμπορική ονομασία> χορηγείται σε συνδυασμό με <προσαρμόστε ανάλογα με το προϊόν> και αμιοδαρόνη ταυτόχρονα, με ή χωρίς άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα. Ο μηχανισμός δεν είναι τεκμηριωμένος.

Η ταυτόχρονη χρήση της αμιοδαρόνης περιορίστηκε κατά την κλινική ανάπτυξη της σοφουσπουβίρης σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντι-ιϊκών άμεσης δράσης. Τα περιστατικά είναι δυνητικά απειλητικά για τη ζωή, συνεπώς η αμιοδαρόνη πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν <εμπορική ονομασία> όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυνται.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με <εμπορική ονομασία>. Οι ασθενείς που έχουν προσδιορισθεί ότι ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου για βραδυαρρυθμία πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς επί 48 ώρες σε κατάλληλο κλινικό περιβάλλον.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιοδαρόνης, σε κατάλληλη παρακολούθηση πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιοδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με το <προσαρμόστε ανάλογα με το φάρμακο>.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν <εμπορική ονομασία> σε συνδυασμό με αμιοδαρόνη με ή χωρίς άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα πρέπει επίσης να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού και πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αμιοδαρόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μαζί με <εμπορική ονομασία> (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
-------------------	-------------------------------------	---

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακές αρρυθμίες

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν το <εμπορική ονομασία> χορηγείται σε συνδυασμό με <προσαρμόστε ανάλογα με το προϊόν> και αμιοδαρόνη ταυτόχρονα ή/και με άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Daklinza

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν η ντακλατασβίρη συγχρηγείται με κάποιο από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική κανενός εκ των προϊόντων του συνδυασμού: αποκλειστές PDE-5, φαρμακευτικά προϊόντα που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων ΜΕΑ (π.χ. εναλαπρίλη), φαρμακευτικά προϊόντα που ανήκουν στην κατηγορία των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (π.χ. λοσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, ολμεσαρτάνη, καντεσαρτάνη, βαλσαρτάνη), ~~αμιοδαρόνη~~, δισοπυραμίδη, προπαφενόνη, φλεκαϊνίδη, μεξιλετίνη, κινιδίνη ή αντιόξινα.

Φύλλο οδηγιών χρήσης του Sovaldi, του Harvoni, του Daklinza

Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το <εμπορική ονομασία>

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το <εμπορική ονομασία> εάν

- λαμβάνετε επί του παρόντος, ή έχετε λάβει τους τελευταίους μήνες, αμιοδαρόνη για τη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού (εάν έχετε λάβει αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής θεραπείας)

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για καρδιακά προβλήματα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίζετε:

- Δυσκολία στην αναπνοή
- Αίσθημα ζάλης
- Αίσθημα παλμών
- Λιποθυμία

Άλλα φάρμακα και <εμπορική ονομασία>

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- αμιοδαρόνη για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού

2. Ιντερφερόνη άλφα-2α, ιντερφερόνη άλφα-2β, ιντερφερόνη βήτα-1α, ιντερφερόνη βήτα-1β, πεγκιντερφερόνη άλφα-2α, πεγκιντερφερόνη άλφα-2β, πεγκιντερφερόνη βήτα-1α - Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΕΡΙΤΤ αριθ. 18059)

Η PRAC, λαμβάνοντας υπόψη τα δημοσιευμένα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα και τις αυθόρμητες αναφορές, έκρινε ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ιντερφερόνης άλφα και βήτα και της ανάπτυξης πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, η οποία αποτελεί σπάνια πλην όμως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, η PRAC συμφώνησε ότι οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη άλφα και βήτα πρέπει να υποβάλουν εντός 2 μηνών αιτήσεις τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος σύμφωνα με όσα περιγράφονται ακολούθως (το νέο κείμενο είναι υπογραμμισμένο).

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος:

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

[Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη άλφα και βήτα]

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου πρέπει να προστεθεί η «πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*» » με συχνότητα «μη γνωστή».

«*Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση».

Παράγραφος 4.8γ

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

[Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη άλφα]

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη HIV, κίρρωση). Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

[Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα]

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα.

Φύλλο οδηγιών χρήσης:

Παράγραφος 4 - Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη άλφα]

Να προστεθεί η κατηγορία «Συχνότητα μη γνωστή» (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση - νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Η νόσος αυτή ενδέχεται να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη HIV ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση). Η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να εμφανιστεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με {X}.

[Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα]

Να προστεθεί η κατηγορία «Συχνότητα μη γνωστή» (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση έχει παρατηρηθεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με {X}.

3. Τραβεκτεδίνη - Σύνδρομο τριχοειδούς διάχυσης (ΕΡΙΤΤ αριθ. 18115)

Η PRAC, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία από αναφορές περιστατικών στο σύστημα EudraVigilance και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ, έκρινε βάσιμη την πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης του συνδρόμου τριχοειδούς διάχυσης με τη χρήση τραβεκτεδίνης. Δεδομένης της σοβαρότητας της πάθησης, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι απαιτείται επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος. Συνεπώς, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της τραβεκτεδίνης πρέπει να υποβάλει εντός 2 μηνών αίτηση τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος σύμφωνα με όσα περιγράφονται ακολούθως (το νέο κείμενο είναι υπογραμμισμένο).

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα «όχι συχνή»: Έχουν αναφερθεί με την τραβεκτεδίνη περιστατικά πιθανολογούμενου συνδρόμου τριχοειδούς διάχυσης.