



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015  
EMA/PRAC/273926/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## Recomendaciones del PRAC sobre las señales para la actualización de la información sobre el producto

Adoptado por el PRAC el 7-10 de abril de 2015

### 1. Daclatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasvir: arritmia (EPITT nº 18177)

El PRAC ha evaluado los casos de arritmia severa relacionados con el uso de sofosbuvir y daclatasvir o la combinación de sofosbuvir con ledipasvir), especialmente en pacientes con trastornos cardíacos confirmados que toman medicamentos para el tratamiento de la arritmia. El PRAC ha observado casos en los que la amiodarona parecía la relación causal más probable.

Por tanto, el PRAC ha acordado lo siguiente:

- Los TAC de Sovaldi, Harvoni y Daklinza deben presentar una variación en el plazo de 1 mes para modificar la información sobre el producto, como se describe a continuación (<el texto nuevo aparece subrayado/el texto que debe suprimirse aparece ~~tachado~~>)
- Los TAC deberán distribuir una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) conforme al texto y al plan de comunicación acordados con el PRAC y el CHMP.
- Los TAC deberán analizar todos los episodios cardíacos que se produzcan, con o sin el uso concomitante de amiodarona, betabloqueantes y otros agentes antiarrítmicos, y presentar actualizaciones de las revisiones acumuladas de seguridad en los próximos IPS. Se debe tener en cuenta la prolongada semivida de la amiodarona a la hora de decidir los casos para su revisión.
- Teniendo en cuenta que los mecanismos de la interacción farmacológica con amiodarona aún no están claros, los TAC deben asegurarse de que los estudios no clínicos previstos investiguen tanto los potenciales efectos farmacocinéticos como los efectos farmacodinámicos.

#### Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Bradycardia severa y bloqueo cardíaco



Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando <nombre comercial> se utiliza junto con <adaptar según el producto> y amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a antivirales de acción directa. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman <nombre comercial> cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de <nombre comercial>. Los pacientes de alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con <adaptar según el producto>.

A todos los pacientes que reciben <nombre comercial> en combinación con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardiaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

#### Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

<b><u>Amiodarona</u></b>	<u>Interacción no estudiada.</u>	<u>Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con &lt;nombre comercial&gt; (ver secciones 4.4 y 4.8).</u>
--------------------------	----------------------------------	---

#### Sección 4.8 - Reacciones adversas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando <nombre comercial> se utiliza junto con <adaptar según el producto> y amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### **Solo Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de Daklinza**

#### Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se esperan efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de estos medicamentos cuando daclatasvir se administra de forma conjunta con: inhibidores de la PDE-5, inhibidores de la ECA (p. ej., enalapril), antagonistas del receptor de la angiotensina II (p. ej., losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán), amiodarone, disopiramide, propafenone, flecainide, mexilitina, quinidina o antiácidos.

## Prospecto de Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Qué necesita saber antes de empezar a tomar <nombre comercial>

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar <nombre comercial>

- Si toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (el médico podría considerar tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento)

Consulte inmediatamente a su médico si está tomando cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- Falta de aliento
- Sensación de mareo
- Palpitaciones
- Desvanecimientos

Otros medicamentos <nombre comercial>

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- amiodarona, utilizado para tratar el ritmo cardíaco irregular

## 2. Interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón beta-1a; interferón beta-1b; peginterferón alfa-2a; peginterferón alfa-2b; peginterferón beta-1a: hipertensión arterial pulmonar (EPITT n° 18059)

Basándose en datos clínicos y preclínicos publicados y en las notificaciones espontáneas, el PRAC consideró que no podía excluirse la relación causal entre el uso de interferones alfa y beta y el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar, un episodio raro pero grave. Por tanto, el PRAC ha acordado que los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) de medicamentos que contienen interferón alfa y beta deben presentar una variación en el plazo de 2 meses para modificar la información sobre el producto, como se describe a continuación (el texto nuevo aparece subrayado).

### Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto:

Sección 4.8 – Reacciones adversas

*[Medicamentos que contienen interferón alfa y beta]*

Debe añadirse «Hipertensión arterial pulmonar\*» en el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) «Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos», con «Frecuencia no conocida».

«\*Ficha técnica de los productos que contienen interferón, ver debajo de Hipertensión arterial pulmonar.»

Sección 4.8c

## Hipertensión arterial pulmonar

*[Medicamentos que contienen interferón alfa]*

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón alfa, especialmente en pacientes con factores de riesgo para HAP (como hipertensión portal, infección por el VIH o cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después de comenzar el tratamiento con interferón alfa.

*[Medicamentos que contienen interferón beta]*

Se han notificado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con medicamentos que contienen interferón beta. Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta.

### **Prospecto:**

Sección 4 - Posibles efectos adversos

*[Medicamentos que contienen interferón alfa]*

Añadir en «Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)»

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones provocando un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. Esto se puede producir especialmente en pacientes con factores de riesgo como la infección por el VIH o problemas graves de hígado (cirrosis). Los episodios se notificaron en distintos momentos, incluso varios meses después del inicio del tratamiento con {X}.

*[Medicamentos que contienen interferón beta]*

Añadir en «Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)»

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad en la que se produce un gran estrechamiento de los vasos sanguíneos de los pulmones que provoca un aumento de la presión en los vasos sanguíneos que transportan la sangre del corazón a los pulmones. La hipertensión arterial pulmonar se notificó en distintos momentos, incluso varios años después del inicio del tratamiento con {X}.

## **3. Trabectedina: síndrome de extravasación capilar (EPITT nº 18115)**

A la vista de las evidencias disponibles, procedentes de notificaciones de casos de EudraVigilance y de los datos presentados por el TAC, el PRAC ha acordado que existe la posibilidad razonable de relación causal entre el síndrome de extravasación capilar y el uso de trabectedina. Teniendo en cuenta la gravedad del trastorno, el PRAC ha decidido recomendar una actualización de la información sobre el producto. Por tanto, el TAC debe presentar una variación en el plazo de 2 meses para modificar la información sobre el producto, como se describe a continuación (el texto nuevo aparece subrayado).

## **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**

### Sección 4.8 – Reacciones adversas

«Frecuencia no conocida»: Se han notificados casos de sospecha de síndrome de extravasación capilar con el uso de trabectedina.