



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015
EMA/PRAC/273929/2015
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Recommandations du PRAC sur des signaux pour une mise à jour des informations sur le produit

Adoptées les 7-10 avril 2015 par le PRAC

1. Daclatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, lédipasvir – Arythmie (EPITT no 18177)

Le PRAC a évalué les cas d'arythmie sévère survenus lors de l'utilisation de sofosbuvir et/ou de daclatasvir, en particulier chez les patients présentant des troubles cardiaques connus et traités par des médicaments bradycardisants. Le PRAC a noté que l'amiodarone était impliquée dans les cas où le lien de causalité était le plus évident.

En conséquence, le PRAC a conclu que:

- les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (TAMM) de Sovaldi, Harvoni et Daklinza devraient déposer une variation, dans un délai d'un mois, afin de modifier les informations sur le produit comme décrit ci-dessous (<nouveau texte souligné / texte à retirer ~~barré~~>);
- les TAMM devraient envoyer une communication directe aux professionnels de la santé (CDPS) conformément au texte et au plan de communication convenus avec le PRAC et le CHMP;
- les TAMM devraient surveiller étroitement tous les événements cardiaques avec ou sans utilisation concomitante d'amiodarone, de bêta-bloquants et d'autres agents antiarythmiques et présenter des mises à jour des analyses cumulatives de sécurité dans les prochains PSUR. Il convient de prendre en compte la longue demi-vie de l'amiodarone lors du choix des cas à examiner;
- étant donné que le mécanisme de l'interaction médicamenteuse avec l'amiodarone n'est pas établi, les TAMM doivent s'assurer que les études non cliniques programmées examinent à la fois les effets potentiels pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

Résumé des caractéristiques du produit de Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bradycardie sévère et troubles de la conduction



Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec <nom de marque> en association avec <adapter en fonction du produit> lors de la co-administration avec l'amiodarone avec ou sans autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque. Le mécanisme n'est pas établi.

L'utilisation concomitante de l'amiodarone a été limitée dans le développement clinique de de sofosbuvir en association à des antiviraux à action directe (AAD). Certains cas ont entraîné une mise en jeu du pronostic vital. Par conséquent, l'amiodarone ne doit être utilisée chez les patients traités par <nom de marque> qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements anti-arythmiques.

Si l'utilisation concomitante de l'amiodarone est jugée nécessaire, il est recommandé de surveiller étroitement les patients lors de l'initiation du traitement par <nom de marque>. Les patients identifiés comme étant à risque élevé de bradyarythmie doivent faire l'objet d'une surveillance continue pendant 48 heures en milieu hospitalier adapté.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'amiodarone, une surveillance appropriée doit également être effectuée chez les patients qui ont arrêté l'amiodarone au cours des derniers mois et qui doivent débiter un traitement par <adapter en fonction du produit>.

Tous les patients traités par <nom de marque> et recevant de l'amiodarone avec ou sans autres médicaments bradycardisants doivent également être avertis des symptômes de bradycardie et de troubles de la conduction, et ils doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en urgence s'ils ressentent ces symptômes.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

<u>Amiodarone</u>	<u>Interaction non étudiée</u>	<u>N'utiliser que si aucun traitement alternatif n'est disponible. Une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration de ce médicament et de <nom de marque> (voir rubriques 4.4 et 4.8).</u>
--------------------------	--------------------------------	---

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Description d'effets indésirables sélectionnés

Arythmies cardiaques

Des cas de bradycardie sévère et de troubles de la conduction ont été observés avec <nom de marque> en association avec <adapter en fonction du produit> lors de la co-administration avec l'amiodarone et/ou d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Résumé des caractéristiques du produit de Daklinza uniquement

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament n'est attendu lorsque le daclatasvir est co-administré avec l'un des médicaments suivants: les inhibiteurs de la PDE-5, les médicaments de la classe des inhibiteurs de l'ECA (par exemple l'énalapril), les médicaments de la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (par exemple le losartan, l'irbesartan, l'olmesartan, le candesartan, le valsartan), l'amiodarone, le disopyramide, la propafénone, le flecainide, la mexilitine, la quinidine ou les antiacides.

Notice de Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <nom de marque>?

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre <nom de marque>

- si vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des derniers mois, le médicament amiodarone pour traiter des troubles du rythme cardiaque (votre médecin peut envisager un traitement alternatif si vous avez pris ce médicament).

Informez immédiatement votre médecin si vous prenez un médicament pour le cœur et si vous présentez au cours du traitement:

- essoufflement
- étourdissement
- palpitations
- évanouissement

Autres médicaments et <nom de marque>

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- l'amiodarone, utilisée dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.

2. Interféron alfa-2a; interféron alfa-2b; interféron bêta-1a; interféron bêta-1b; peginterféron alfa-2a; peginterféron alfa-2b; peginterféron bêta-1a – Hypertension artérielle pulmonaire (EPITT no 18059)

Sur la base des données cliniques et non cliniques et des notifications spontanées, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre l'utilisation des interférons alfa et bêta et le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire, une affection rare mais sévère, ne peut être exclu. Par conséquent, le PRAC a convenu que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (TAMM) des produits contenant l'interféron alfa et l'interféron bêta devraient déposer une variation, dans un délai de deux mois, afin de modifier les informations sur le produit, comme décrit ci-dessous (nouveau texte souligné).

Résumé des caractéristiques du produit:

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

[Produits contenant l'interféron alfa et l'interféron bêta]

L'«hypertension artérielle pulmonaire*» doit être ajoutée dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales» avec une fréquence «indéterminée».

«*effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous *Hypertension artérielle pulmonaire*»

Section 4.8c

Hypertension artérielle pulmonaire

[Produits contenant l'interféron alfa]

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque d'HTAP (tels qu'une hypertension portale, une infection par le VIH, une cirrhose). Ces événements ont été rapportés avec des délais divers, en général plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

[Produits contenant l'interféron bêta]

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Notice:

Rubrique 4 - Quels sont les effets indésirables éventuels?

[Produits contenant l'interféron alfa]

Ajouter dans la section «Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)»

Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. Elle peut se produire en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une infection par le VIH ou des troubles hépatiques sévères (cirrhose). Cet effet indésirable peut apparaître à des périodes diverses du traitement, en général plusieurs mois après le début du traitement par {X}.

[Produits contenant l'interféron bêta]

Ajouter dans la section «Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)»

Hypertension artérielle pulmonaire - une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par {X}.

3. Trabectedine – Syndrome de fuite capillaire (EPITT no 18115)

À la lumière des preuves disponibles issues d'études de cas consignées dans la base de données Eudravigilance et des données soumises par le TAMM, le PRAC a convenu qu'il y a une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité existe entre le syndrome de fuite capillaire et l'utilisation de la trabectedine. Compte tenu de la gravité de cette affection, le PRAC a conclu qu'une mise à jour des informations sur le produit est nécessaire. Par conséquent, les TAMM de la trabectedine devraient déposer une modification, dans un délai de deux mois, afin de modifier les informations sur le produit, comme décrit ci-dessous (nouveau texte souligné).

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Peu fréquent Des cas de suspicion de syndrome de fuite capillaire ont été signalés avec la trabectedine.