



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015
EMA/PRAC/273910/2015
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Raccomandazioni del PRAC in merito a segnali per l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto

Adottate nella riunione del PRAC del 7-10 aprile 2015

1. Daclatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasvir – aritmia (EPITT n. 18177)

Il PRAC ha valutato casi di aritmia severa associata all'uso di sofosbuvir e/o daclatasvir, in particolare nei pazienti con patologie cardiache accertate e trattati con terapie farmacologiche bradicardizzanti. Il PRAC ha osservato un coinvolgimento di amiodarone nei casi più indicativi di un rapporto causale.

Di conseguenza, il PRAC ha convenuto quanto segue:

- I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Sovaldi, Harvoni e Daklinza devono presentare una variazione entro 1 mese, al fine di modificare le informazioni sul prodotto come descritto di seguito (<testo nuovo sottolineato / testo da eliminare ~~barrato~~>).
- I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono distribuire una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC), conforme al testo e al piano di comunicazione concordato con il PRAC e il CHMP.
- I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono monitorare attentamente tutti gli eventi cardiaci con o senza l'uso concomitante di amiodarone, agenti beta-bloccanti e altri antiaritmici e presentare aggiornamenti delle revisioni cumulative della sicurezza nei prossimi PSUR (rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza). Nella decisione in merito ai casi da sottoporre a riesame si deve considerare la lunga emivita di amiodarone.
- Dato che il meccanismo dell'interazione farmaco-farmaco con amiodarone non è ancora stato chiarito, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono assicurare che gli studi preclinici previsti esaminino i potenziali effetti sia farmacodinamici sia farmacocinetici.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto per Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bradycardia severa e blocco cardiaco



Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando <denominazione commerciale> è usato in associazione con <adattare secondo il medicinale> e amiodarone in concomitanza, con o senza altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca. Il meccanismo non è stato stabilito.

L'uso concomitante di amiodarone è stato limitato mediante lo sviluppo clinico di sofosbuvir più antivirali ad azione diretta (DAA). I casi possono avere esito fatale, pertanto nei pazienti trattati con <denominazione commerciale> amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di amiodarone, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti all'inizio della terapia con <denominazione commerciale>. I pazienti identificati come ad alto rischio di bradiaritmia devono essere monitorati ininterrottamente per 48 ore, in un opportuno contesto clinico.

A causa della lunga emivita di amiodarone, un adeguato monitoraggio deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con <adattare secondo il medicinale>.

Tutti i pazienti trattati con <denominazione commerciale> in associazione ad amiodarone, con o senza altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca, devono essere avvertiti inoltre dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

<u>Amiodarone</u>	<u>Interazione non studiata.</u>	<u>Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di somministrazione di questo medicinale in concomitanza con <denominazione commerciale> (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).</u>
--------------------------	---	---

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aritmie cardiache

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando <denominazione commerciale> è usato in associazione con <adattare secondo il medicinale> e in concomitanza con amiodarone e/o altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Solo riassunto delle caratteristiche del prodotto di Dazlinka

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono attesi effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di nessuno dei medicinali quando daclatasvir è somministrato insieme ad uno dei seguenti: inibitori di PDE-5, medicinali della classe degli ACE-inibitori (p.es. enalapril), medicinali della classe degli antagonisti del recettore

dell'angiotensina II (p. es. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), ~~amiodarone~~, disopiramide, propafenone, flecainide, mexilitina, chinidina o antiacidi.

Foglio illustrativo per Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di prendere <denominazione commerciale>

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere <denominazione commerciale>

- sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi amiodarone, un medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare (il medico può considerare trattamenti alternativi se lei ha assunto questo medicinale)

Informi immediatamente il medico se sta assumendo medicinali per problemi cardiaci e durante il trattamento si manifestano:

- Fiato corto
- Stordimento
- Palpitazioni
- Svenimento

Altri medicinali e <denominazione commerciale>

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- amiodarone, usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare

2. Interferone alfa-2a; interferone alfa-2b; interferone beta-1a; interferone beta-1b; peginterferone alfa-2a; peginterferone alfa-2b; peginterferone beta-1a – ipertensione arteriosa polmonare (EPITT n. 18059)

Sulla base dei dati clinici e preclinici pubblicati e delle segnalazioni spontanee, il PRAC ritiene che non si possa escludere un rapporto causale fra l'uso di interferoni alfa e beta e lo sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare, un evento raro ma grave. Pertanto, il PRAC ha convenuto che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti interferone alfa e beta debbano presentare una variazione entro 2 mesi, al fine di modificare le informazioni sul prodotto come descritto di seguito (testo nuovo sottolineato):

Riassunto delle caratteristiche del prodotto:

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

[Medicinali contenenti interferone alfa e beta]

"Ipertensione arteriosa polmonare*" deve essere aggiunta nella classificazione per sistemi e organi "Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche" con la frequenza "non nota".

“*Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.”

Paragrafo 4.8c

Ipertensione arteriosa polmonare

[Medicinali contenenti interferone alfa]

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

[Medicinali contenenti interferone beta]

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Foglio illustrativo:

Paragrafo 4 - Possibili effetti indesiderati

[Medicinali contenenti interferone alfa]

Aggiungere in frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. Può verificarsi in particolare nei pazienti con fattori di rischio, quali infezione da HIV o gravi problemi al fegato (cirrosi). L'effetto indesiderato può svilupparsi in vari momenti durante il trattamento, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con {X}.

[Medicinali contenenti interferone beta]

Aggiungere in frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con {X}.

3. Trabectedina - sindrome da aumentata permeabilità capillare (EPITT n. 18115)

Alla luce delle prove emerse dalle segnalazioni di casi in EudraVigilance e dai dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC ha convenuto che vi sia una ragionevole possibilità di un rapporto causale tra la sindrome da aumentata permeabilità capillare e l'uso di trabectedina. Data la gravità della condizione clinica, il PRAC ha concluso che fosse giustificato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto. Pertanto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di trabectedina deve presentare una variazione entro 2 mesi, al fine di modificare le informazioni sul prodotto come descritto di seguito (testo nuovo sottolineato).

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

Frequenza "non comune": Casi di sospetta sindrome da aumentata permeabilità capillare sono stati segnalati con trabectedina.