



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015
EMA/PRAC/273917/2015
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Recomandările PRAC privind semnalele pentru actualizarea informațiilor referitoare la produs

Adoptate la reuniunea PRAC din 7-10 aprilie 2015

1. Daclatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasavir – aritmie (EPITT nr. 18177)

PRAC a evaluat cazuri de aritmie severă asociate cu utilizarea sofosbuvirului (incluzând administrarea în asociere cu ledipasvir) și/sau a daclatasvirului, în special la pacienții cu tulburări cardiace diagnosticate și care au fost tratați cu medicamente cu efect bradycardic. PRAC a observat că amiodarona a fost implicată în cazurile cu cea mai semnificativă relație cauzală.

În consecință, PRAC a convenit asupra următoarelor aspecte:

- deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru Sovaldi, Harvoni și Daklinza trebuie să depună o cerere de variație în decurs de 1 lună, pentru modificarea informațiilor referitoare la produs, conform descrierii de mai jos (<textul nou introdus este subliniat / textul care trebuie eliminat este ~~șters~~>);
- deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să difuzeze o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHCP) în conformitate cu textul și cu planul de comunicare convenit cu PRAC și CHMP;
- deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să supravegheze îndeaproape toate evenimentele cardiace asociate sau nu cu utilizarea concomitentă a amiodaronei, a beta-blocanților și a altor antiaritmice și să prezinte actualizări ale evaluărilor cumulative privind siguranța în următoarele Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS). Trebuie avut în vedere timpul lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei atunci când se stabilesc cazurile luate în considerare pentru evaluare;
- ținând cont de faptul că mecanismul de interacțiune medicamentoasă cu amiodarona rămâne incert, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să se asigure că studiile non-clinice planificate investighează atât efectele potențiale farmacodinamice, cât și pe cele farmacocinetice.



Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bradycardie severă și bloc la nivel cardiac

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc cardiac atunci când <denumirea comercială a medicamentului> se utilizează în asociere cu <a se adapta în conformitate cu produsul> și cu amiodarona administrată concomitent, cu sau fără alte medicamente care scad frecvența cardiacă. Mecanismul nu este stabilit.

Utilizarea concomitentă a amiodaronei a fost limitată prin dezvoltarea clinică a sofosbuvirului administrat în asociere cu medicamente antivirale cu acțiune directă (AAD). Aceste cazuri pot pune viața în pericol, prin urmare amiodarona trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează <denumirea comercială a medicamentului> doar atunci când alte tratamente alternative cu medicamente antiaritmice nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

Dacă se consideră că este necesară utilizarea concomitentă a amiodaronei, se recomandă supravegherea atentă a pacienților în momentul inițierii tratamentului cu <denumirea comercială a medicamentului>. Pacienții identificați că prezintă un risc crescut de bradiaritmie trebuie supravegheați în permanență timp de 48 de ore, într-un mediu spitalicesc adecvat.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, trebuie efectuată o supraveghere corespunzătoare și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu <a se adapta în conformitate cu produsul>.

De asemenea, toți pacienții tratați cu <denumirea comercială a medicamentului> concomitent cu amiodarona, cu sau fără alte medicamente care scad frecvența cardiacă, trebuie avertizați asupra simptomelor asociate bradicardiei și blocului la nivel cardiac și trebuie îndrumați să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care manifestă astfel de simptome.

Punctul 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Amiodaronă	<u>Interacțiunea nu a fost studiată.</u>	<u>A se utiliza numai dacă nu este disponibil niciun alt tratament alternativ. Dacă acest medicament se administrează concomitent cu <denumirea comercială a medicamentului>, se recomandă supravegherea atentă (vezi pct. 4.4 și 4.8).</u>
-------------------	--	---

Punctul 4.8 - Reacții adverse

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Aritmii cardiace

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când <denumirea comercială a medicamentului> se utilizează în asociere cu <a se adapta în conformitate cu produsul>

și concomitent cu amiodaronă și/sau alte medicamente care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Numai Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Daklinza

Punctul 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu se așteaptă efecte relevante clinic asupra farmacocineticii niciunui dintre medicamente, în cazul administrării concomitente a daclatasvir cu oricare dintre următoarele: inhibitori ai PDE-5, medicamente din clasa inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, enalapril), medicamente din clasa antagoniștilor receptorilor de angiotensină II (de exemplu: losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), ~~amiodaronă~~, disopiramidă, propafenonă, flecainidă, mexilitină, chinidină sau medicamente antiacide.

Prospect pentru Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Punctul 2 - Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea comercială a medicamentului>

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați <denumirea comercială a medicamentului>, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- dacă luați în prezent sau ați luat în ultimele luni medicamentul amiodaronă pentru tratamentul tulburărilor ritmului bătăilor inimii (este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente alternative dacă ați luat acest medicament)

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă luați orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- dificultăți la respirație;
- stare de confuzie;
- palpitații;
- leșin.

<Denumirea comercială a medicamentului> împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- amiodaronă, utilizată în tratamentul bătăilor neregulate ale inimii

2. Interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon beta-1a; interferon beta-1b; peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b; peginterferon beta-1a – hipertensiune arterială pulmonară (EPITT nr. 18059)

Pe baza datelor clinice și non-clinice publicate și a raportărilor spontane, PRAC consideră că nu poate fi exclusă o relație cauzală între utilizarea interferonilor alfa și beta și dezvoltarea hipertensiunii arteriale pulmonare, un eveniment rar, dar sever. Prin urmare, PRAC a convenit ca deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin interferon alfa și interferon beta să depună o cerere de variație în decurs de 2 luni, pentru modificarea informațiilor referitoare la produs, conform descrierii de mai jos (textul nou introdus este subliniat):

Rezumatul caracteristicilor produsului:

Punctul 4.8 – Reacții adverse

[Medicamente care conțin interferon alfa și interferon beta]

Termenul „Hipertensiune arterială pulmonară*” trebuie adăugată în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (SOC) „Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale” cu frecvență „necunoscută”.

„*Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară.”

Punctul 4.8c

Hipertensiune arterială pulmonară

[Medicamente care conțin interferon alfa]

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon alfa, în special la pacienții cu factori de risc pentru HAP (cum sunt hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, de obicei după câteva luni de la inițierea tratamentului cu interferon alfa.

[Medicamente care conțin interferon beta]

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon beta. Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu interferon beta.

Prospect:

Punctul 4 - Reacții adverse posibile

[Medicamente care conțin interferon alfa]

Următoarele trebuie adăugate la Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. Aceasta poate să apară în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt infecție cu HIV sau boli severe ale ficatului (ciroză). Această reacție adversă poate apărea la diferite momente în timpul tratamentului, de obicei la câteva luni după inițierea tratamentului cu {X}.

[Medicamente care conțin interferon beta]

Următoarele trebuie adăugate la Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămâni, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. S-a observat apariția hipertensiunii arteriale pulmonare la diferite momente în timpul tratamentului, inclusiv după câțiva ani de la inițierea tratamentului cu {X}.

3. Trabectedin – Sindromul de permeabilitate capilară (EPITT nr. 18115)

Ținând cont de dovezile disponibile din raportările de cazuri din EudraVigilance și din datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, PRAC a convenit asupra faptului că există o posibilitate rezonabilă de relație cauzală între sindromul de permeabilitate capilară și utilizarea trabectedinului. Având în vedere gravitatea afecțiunii, PRAC a concluzionat că este justificată o actualizare a informațiilor referitoare la produs. Prin urmare, deținătorul autorizației de punere pe piață pentru trabectedin trebuie să depună o cerere de variație în decurs de 2 luni, pentru modificarea informațiilor referitoare la produs, conform descrierii de mai jos (textul nou introdus este subliniat).

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.8 – Reacții adverse

„Mai puțin frecvente”: Au fost raportate cazuri de sindrom de permeabilitate capilară suspectat, asociate cu utilizarea de trabectedin.