



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015  
EMA/PRAC/273919/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## Priporočila odbora PRAC o signalih za posodobitev informacij o zdravilu

Sprejeto na seji odbora PRAC med 7. in 10. aprilom 2015

### 1. Daklatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasvir – aritmija (EPITT št. 18177)

Odbor PRAC je ocenil primere hude aritmije, povezane z uporabo sofosbuvirja in/ali daklatasvirja, zlasti pri bolnikih z ugotovljenimi srčnimi boleznimi, ki se zdravijo z zdravili za zdravljenje bradikardije. Ugotovil je, da je bil amiodaron prisoten pri primerih z najopaznejšo vzročno povezavo.

Zato se je dogovoril o naslednjem:

- imetniki dovoljenj za promet z zdravili Sovaldi, Harvoni in Daklinza morajo v enem mesecu predložiti vlogo za spremembo informacij o zdravilu, kot je opisano spodaj (<novi besedilo je podčrtano/besedilo, ki ga je treba izbrisati, je ~~prečrtano~~>);
- imetniki dovoljenj za promet z zdravili morajo razposlati neposredno obvestilo za zdravstvene delavce v skladu z besedilom in načrtom obveščanja, ki sta ju potrdila odbora PRAC in CHMP;
- imetniki dovoljenj za promet z zdravili morajo skrbno spremljati vse srčne dogodke, ki se pojavijo ob sočasni uporabi amiodarona, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in drugih antiaritmikov ali brez nje, ter v naslednjih redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravila predstaviti posodobljene podatke iz združenih rednih poročil o varnosti zdravil. Pri določanju primerov, ki bodo pregledani, morajo upoštevati dolgo razpolovno dobo amiodarona;
- ker mehanizem za medsebojno delovanje zdravil z amiodaronom še vedno ni pojasnjen, morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili zagotoviti, da bodo v načrtovanih predkliničnih študijah raziskali morebitne farmakodinamične in farmakokinetične učinke.

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravila Sovaldi, Harvoni in Daklinza**

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Huda bradikardija in srčni blok



Pri uporabi zdravila <tržno ime> v kombinaciji z <prilagodite glede na zdravilo> in sočasni uporabi amiodarona, skupaj z drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, ali brez njih, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka. Mehanizem ni pojasnjen.

Med kliničnim razvojem sofosbuvirja v kombinaciji z zdravili z direktnim delovanjem na viruse je bila sočasna uporaba amiodarona omejena. Primeri so lahko smrtno nevarni, zato se lahko amiodaron pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo <tržno ime>, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani.

Kadar se presodi, da je sočasna uporaba amiodarona potrebna, se ob uvajanju zdravljenja z zdravilom <tržno ime> priporoča skrbno spremljanje bolnikov. Bolnike, pri katerih se ugotovi veliko tveganje za bradiaritmijo, je treba 48 ur neprekinjeno spremljati v ustrezni klinični ustanovi.

Zaradi dolge razpolovne dobe amiodarona je treba ustrezno spremljati tudi bolnike, ki so prekinili zdravljenje z amiodaronom v zadnjih nekaj mesecih in bodo začeli zdravljenje z <prilagodite glede na zdravilo>.

Vse bolnike, ki prejemajo zdravilo <tržno ime> v kombinaciji z amiodaronom in drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, ali brez njih, je treba prav tako opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka ter jim svetovati, naj ob pojavu simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

<b><u>Amiodaron</u></b>	<u>Medsebojnega delovanja niso proučevali.</u>	<u>Uporabite ga samo, če ni na voljo nobene druge možnosti. Kadar se to zdravilo uporablja sočasno z zdravilom &lt;tržno ime&gt;, se priporoča skrbno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8).</u>
-------------------------	--	---

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčne aritmije

Pri uporabi zdravila <tržno ime> v kombinaciji z <prilagodite glede na zdravilo> in sočasni uporabi amiodarona in/ali drugih zdravil, ki upočasnjujejo srčni utrip, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka.

### **Samo povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Daklinza**

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi daklatasvirja in katerega koli od naslednjih zdravil: zaviralcev PDE-5, zdravil iz skupine zaviralcev ACE (npr. enalapril), zdravil iz skupine antagonistov angiotenzina II (npr. losartan, irbesartan, olmesartan, kandesartan, valsartan), amiodarona, dizopiramida, propafenona, flekainida, meksilitina, kinidina ali antacidov ni pričakovati nobenih klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko katerega od navedenih zdravil.

## Navodilo za uporabo za zdravila Sovaldi, Harvoni in Daklinza

### Poglavje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <tržno ime>

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo <tržno ime>, če:

- jemljete ali ste v zadnjih nekaj mesecih jemali zdravilo amiodaron za zdravljenje nerednega srčnega utripa (če jemljete ali ste jemali to zdravilo, bo zdravnik morda razmislil o drugih možnostih zdravljenja).

Takoj obvestite zdravnika, če jemljete katero koli zdravilo za zdravljenje težav s srcem in med zdravljenjem opazite:

- zasoplost.
- omotico.
- palpitacije (neprijetne občutke ob hitrem ali močnem utripanju srca).
- omedlevico.

Druga zdravila in zdravilo <tržno ime>

Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- amiodaron, ki se uporablja za zdravljenje nerednega srčnega utripa.

## **2. Interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon beta-1a; interferon beta-1b; peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b; peginterferon beta-1a – pljučna arterijska hipertenzija (EPITT št. 18059)**

Odbor PRAC na podlagi objavljenih kliničnih in predkliničnih podatkov ter spontanih poročil meni, da ni mogoče izključiti vzročne povezave med uporabo interferonov alfa in beta ter razvojem pljučne arterijske hipertenzije, ki je redek, vendar hud neželen dogodek. Zato se je strinjal, da morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo interferon alfa in beta, v dveh mesecih predložiti vlogo za spremembo informacij o zdravilu, kot je opisano spodaj (novo besedilo je podčrtano):

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila:**

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

*[Zdravila, ki vsebujejo interferon alfa in beta]*

Pod organski sistem „bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora“ je treba dodati „pljučna arterijska hipertenzija\*“ s pogostnostjo „neznana“.

„\*Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj.“

Poglavje 4.8c

Pljučna arterijska hipertenzija

*[Zdravila, ki vsebujejo interferon alfa]*

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

*[Zdravila, ki vsebujejo interferon beta]*

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

#### **Navodilo za uporabo:**

Poglavje 4 – Možni neželeni učinki

*[Zdravila, ki vsebujejo interferon alfa]*

Pod neznano pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) je treba dodati:

Pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okužba z virusom HIV ali hude težave z jetri (ciroza). Neželeni učinek se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom {X}.

*[Zdravila, ki vsebujejo interferon beta]*

Pod neznano pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) je treba dodati:

Pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom {X}.

### **3. Trabektedin – sindrom povečane prepustnosti kapilar (EPITT št. 18115)**

Odbor PRAC se je ob upoštevanju razpoložljivih dokazov iz poročil o primerih v podatkovni zbirki EudraVigilance in podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, strinjal, da obstaja razumna možnost za vzročno povezavo med sindromom povečane prepustnosti kapilar in uporabo trabektedina. Glede na resnost bolezni je zaključil, da je potrebna posodobitev informacij o zdravilu. Imetnik dovoljenja za promet s trabektedinom mora zato v dveh mesecih predložiti vlogo za spremembo informacij o zdravilu, kot je opisano spodaj (novo besedilo je podčrtano).

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Pogostnost „občasna“: Pri uporabi trabektedina so poročali o primerih domnevnega sindroma povečane prepustnosti kapilar.