



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015  
EMA/PRAC/273915/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## Zalecenia PRAC dotyczące przesłanek do aktualizacji informacji o produkcie

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 7–10 kwietnia 2015 r.

### 1. Daklataswir; sofosbuwir; sofosbuwir, ledipaswir — arytmia (EPITT nr 18177)

PRAC ocenił przypadki ciężkiej arytmii związanej ze stosowaniem sofosbuwiru i/lub daklataswiru, w szczególności u pacjentów z określonymi zaburzeniami serca i przyjmujących leki na bradykardię. PRAC zauważył, że w przypadkach z najbardziej oczywistym związkiem przyczynowo-skutkowym stosowany był amiodaron.

W rezultacie PRAC ustalił, co następuje:

- podmioty odpowiedzialne produktów Sovaldi, Harvoni i Daklinza powinny przedłożyć projekt zmiany w ciągu 1 miesiąca w celu zaktualizowania informacji o produkcie, jak opisano poniżej (<nowy tekst został podkreślony / tekst do usunięcia został ~~przekreślony~~>);
- podmioty odpowiedzialne powinny rozesłać pismo do personelu medycznego (DHPC) zgodnie z planem ustalonym z PRAC i CHMP;
- podmioty odpowiedzialne powinny dokładnie kontrolować wszystkie zdarzenia sercowe, zarówno te związane z jednoczesnym podawaniem amiodaronu, jak i bez niego, beta-blokerów oraz innych środków przeciwarytmicznych, a także przedstawić w następnych raportach PSUR aktualizacje zbiorczych przeglądów dotyczących bezpieczeństwa. Podczas podejmowania decyzji w sprawie uwzględniania przypadków w przeglądzie należy brać pod uwagę długi okres półtrwania amiodaronu;
- biorąc pod uwagę, że mechanizm interakcji lekowych z amiodaronem pozostaje niejasny, podmioty odpowiedzialne powinny upewnić się, że planowane badania niekliniczne obejmą potencjalne działania farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

#### Charakterystyka produktu leczniczego dla produktów Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Punkt 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ciężka bradykardia i blok serca



Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy produkt <nazwa handlowa> stosowano w skojarzeniu z <dostosować według produktu> i jednocześnie podawano amiodaron z innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich. Mechanizmu działania nie ustalono.

Jednoczesne stosowanie amiodaronu zostało ograniczone w toku klinicznej części opracowywania kombinacji sofosbuviru i bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (ang. direct-acting antivirals, DAA). Przypadki te są potencjalnie zagrażające życiu, dlatego amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym produkt <nazwa handlowa> wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwwirusowych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

Jeśli jednoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu stosowania produktu <nazwa handlowa> zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów. Pacjentów, u których zidentyfikowano duże ryzyko bradykardii, należy stale kontrolować przez 48 godzin w odpowiednich warunkach klinicznych.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu należy również odpowiednio kontrolować pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć przyjmowanie produktu <dostosować według produktu>.

Należy również powiadomić pacjentów przyjmujących produkt <nazwa handlowa> w skojarzeniu z amiodaronem lub innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności pilnego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

Punkt 4.5 — Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

<b><u>Amiodaron</u></b>	<u>Interakcje nie zostały zbadane.</u>	<u>Stosować wyłącznie w przypadku braku dostępności alternatywnych metod leczenia. Zaleca się dokładne kontrolowanie w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z produktem &lt;nazwa handlowa&gt; (patrz punkty 4.4 i 4.8).</u>
-------------------------	--	---

Punkt 4.8 — Działania niepożądane

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Arytmie serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy produkt <nazwa handlowa> stosowano w skojarzeniu z <dostosować według produktu> i jednocześnie podawano amiodaron i/lub inne leki zmniejszające częstość uderzeń serca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

## **Charakterystyka produktu leczniczego — wyłącznie lek Daklinza**

Punkt 4.5 — Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę któregośkolwiek z produktów leczniczych w razie jednoczesnego podawania daklataswiru z którymkolwiek z następujących leków: inhibitory PDE-5, produkty lecznicze z grupy inhibitorów ACE (np. enalapryl), produkty lecznicze z grupy agonistów receptora angiotensyny II (np. losartan, irbesartan, olmesartan, kandesartan, walsartan), ~~amiodaron~~, dyzopiramid, propafenon, flekainid, meksyletyna, chinidyna lub środki zobojętniające kwas żołądkowy.

## Ulotka dla pacjenta produktów Sovaldi, Harvoni, Daklinza

### Punkt 2 — Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa handlowa>

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku <nazwa handlowa> należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli pacjent

- aktualnie przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich kilku miesięcy amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca (lekarz może rozważyć alternatywne metody leczenia)

Należy natychmiast powiadomić lekarza o przyjmowaniu którychkolwiek leków na problemy z sercem oraz jeśli w trakcie leczenia wystąpią:

- Duszności
- Zawroty głowy
- Kołatanie serca
- Omdlenie

Lek <nazwa handlowa> a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- amiodaron stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca

## 2. Interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon beta-1a; interferon beta-1b; peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b; peginterferon beta-1a — tętnicze nadciśnienie płucne (EPITT nr 18059)

Na podstawie opublikowanych danych klinicznych i nieklinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych PRAC uznał, że nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem interferonów alfa i beta a rozwojem tętniczego nadciśnienia płucnego — rzadkiego, ale ciężkiego zdarzenia. W związku z tym PRAC uznał, że podmioty odpowiedzialne produktów zawierających interferon alfa i beta powinny przedłożyć projekt zmiany w ciągu 2 miesięcy w celu zaktualizowania informacji o produkcie, jak opisano poniżej (nowy tekst został podkreślony):

### Charakterystyka produktu leczniczego:

#### Punkt 4.8 — Działania niepożądane

*[Produkty zawierające interferon alfa i beta]*

„Tętnicze nadciśnienie płucne\*” powinno zostać dodane w kategorii klasyfikacji układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) „Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia” z częstością „nieznana”.

„\*Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt Tętnicze nadciśnienie płucne”.

Punkt 4.8c

#### Tętnicze nadciśnienie płucne

*[Produkty zawierające interferon alfa]*

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon alfa zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH), w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia PAH (takimi jak nadciśnienie wrotne, zakażenie wirusem HIV, marskość wątroby). Zdarzenia zgłaszano w różnych punktach czasowych, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia interferonem alfa.

*[Produkty zawierające interferon beta]*

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych punktach czasowych, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

#### **Ulotka dla pacjenta:**

Punkt 4 — Potencjalne działania niepożądane

*[Produkty zawierające interferon alfa]*

Dodać pod Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Może ono wystąpić w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak zakażenie wirusem HIV lub poważne schorzenia wątroby (marskość wątroby). Działania niepożądane mogą wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem {X}.

*[Produkty zawierające interferon beta]*

Dodać pod Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem {X}.

### **3. Trabektedyna — zespół przesiąkania włósniczek (EPITT nr 18115)**

Wobec dostępnych danych dotyczących zgłoszeń przypadków z systemu EudraVigilance i danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny PRAC przyznał, że istnieje uzasadnione

prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zespołem przesiąkania włóściczek a stosowaniem trabektedyny. Biorąc pod uwagę ciężkość tej choroby, PRAC stwierdził, że konieczna jest aktualizacja informacji o produkcie. W związku w tym podmiot odpowiedzialny trabektedyny powinien przedłożyć projekt zmiany w ciągu 2 miesięcy w celu zaktualizowania informacji o produkcie, jak opisano poniżej (nowy tekst został podkreślony).

### **Charakterystyka produktu leczniczego**

Punkt 4.8 — Działania niepożądane

Częstotliwość „niezbyt często”: W związku ze stosowaniem trabektedyny zgłaszano przypadki podejrzenia zespołu przesiąkania włóściczek.