



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015  
EMA/PRAC/273912/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## PRAC ieteikumu par drošuma signāliem zāļu apraksta atjaunināšanai

Pieņemts PRAC sēdē 2015. gada 7.–10. aprīlī

### 1. Daklatsvīrs; sofosbuvīrs; sofosbuvīrs, ledipasvīrs — aritmija (EPITT Nr. 18177)

PRAC izvērtēja smagas aritmijas gadījumus, kas saistīti ar sofosbuvīra (tajā skaitā kombinācijā ar ledispavīru) un/vai daklatsvīra lietošanu, īpaši pacientiem ar zināmiem sirds darbības traucējumiem un kuri ārstēti ar bradikardijas zālēm. PRAC secināja, ka gadījumos ar visticamāko cēlonisko saistību, bija iesaistīts amiodarons.

Secīgi PRAC vienojās par turpmāk norādītajiem nosacījumiem.

- *Sovaldi, Harvoni un Daklinza* reģistrācijas apliecības īpašniekiem 1 mēneša laikā ir jāiesniedz izmaiņas, lai grozītu zāļu aprakstu, kā turpmāk aprakstīts (<jaunais teksts pasvītrots/teksts, kas jāizņem, — pārsvītrots>)
- Reģistrācijas apliecības īpašniekiem atbilstoši tekstam un saziņas plānam, par kuru vienojās PRAC un CHMP, jāizplata "Paziņojums veselības aprūpes speciālistiem" (*DHPC- direct healthcare professional communication*).
- Reģistrācijas apliecības īpašniekiem rūpīgi jāuzrauga visi kardiālie notikumi, kas radušies vienlaicīgi lietojot amiodaronu, bēta blokatorus un citus antiaritmiskos līdzekļus, gan arī tos nelietojot, un nākamajā periodiski atjaunojamā drošības ziņojumā jāiesniedz kumulatīvo drošuma pārskatu atjauninājumi. Pārskatiem izvēloties gadījumus, jāņem vērā amiodarona garais eliminācijas pusperiods.
- Ņemot vērā, ka zāļu savstarpējās mijiedarbības mehānisms ar amiodaronu joprojām nav skaidrs, reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jānodrošina, lai plānotajos neklīniskajos pētījumos pētītu gan iespējamo farmakodinamisko, gan farmakokinētisko iedarbību.

#### **Sovaldi, Harvoni, Daklinza zāļu apraksts**

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Smaga bradikardija un sirds blokāde



Ja <zāļu nosaukums> lieto kombinācijā ar <pielāgot atbilstoši zālēm> un vienlaicīgi lieto amiodaronu kopā ar citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību, vai bez tām, ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem. Mehānisms nav noteikts.

Vienlaicīga lietošana ar amiodaronu Sofosbuvīra plus tiešas iedarbības antivirālo līdzekļu (direct-acting antivirals – DAA) klīniskās izstrādes laikā bija ierobežota. Gadījumi var būt potenciāli dzīvībai bīstami, tādēļ pacientiem, kuri lieto <zāļu nosaukums>, amiodaronu drīkst lietot tikai tad, ja ir citu alternatīvu antiaritmisko līdzekļu terapijas nepanesība vai tā ir kontrindicēta.

Ja vienlaicīga amiodarona lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, uzsākot lietot <zāļu nosaukums>, pacientus ieteicams rūpīgi uzraudzīt. Pacienti, kuriem noteikts augsts bradiaritmijas risks, 48 stundas nepārtraukti jāuzrauga atbilstošos klīniskos apstākļos.

Amiodarona garā eliminācijas pusperioda dēļ arī pacientiem, kuri dažu pēdējo mēnešu laikā ir pārtraukuši amiodarona lietošanu un sāks lietot <pielāgot atbilstoši zālēm>, jāveic atbilstoša uzraudzība.

Visi pacienti, kas lieto <zāļu nosaukums> kombinācijā ar amiodaronu un citām zālēm, kas palēnina sirdsdarbību, vai bez tām, jābrīdina arī par bradikardijas un sirds blokādes simptomiem un jānorāda, ka to parādīšanās gadījumā nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas konsultācijas.

#### 4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

<b><u>Amiodarons</u></b>	<u>Mijiedarbības pētījumi nav veikti.</u>	<u>Lietojiet tikai, ja citas alternatīvas nav pieejamas. Ja šīs zāles lieto kopā ar &lt;zāļu nosaukums&gt;, ieteicama rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).</u>
--------------------------	---	--

#### 4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### Sirds aritmijas

Ja <zāļu nosaukums> lieto kombinācijā ar <pielāgot atbilstoši zālēm> un vienlaicīgi lieto amiodaronu un/vai citas zāles, kas palēnina sirdsdarbību (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu), ziņots par smagas bradikardijas un sirds blokādes gadījumiem.

#### **Tikai *Daklinza* zāļu apraksts**

#### 4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav paredzama klīniski nozīmīga ietekme ne uz vienu zāļu farmakokinētiku, ja daklatasvīru lieto vienlaicīgi ar šādām zālēm: PDE-5 inhibitori, AKE inhibitoru grupas zāles (piemēram, enalaprils), zāles, kas ietilpst angiotensīna II receptoru antagonistu grupā (piemēram, losartāns, irbesartāns, olmesartāns, kandesartāns, valsartāns), amiodarons, disdizopiramīds, propafenons, flekainīds, meksilitīns, hinidīns vai antacīdi.

## **Sovaldi, Harvoni, Daklinza lietošanas instrukcija**

### **2. punkts – Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms <zāļu nosaukums> lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu,

- ja pašlaik lietojat vai pēdējo pāris mēnešu laikā neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai esat lietojis amiodaronu (ja esat lietojis šīs zāles, ārsts var izvēlēties citus ārstēšanas veidus).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja lietojat jebkādas zāles sirds slimību ārstēšanai un ārstēšanas laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- elpas trūkums;
- apreibums;
- sirdsklauves;
- ģībonis.

Citas zāles un <zāļu nosaukums>

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- amiodarons, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai.

## **2. Interferons alfa-2a; interferons alfa-2b; interferons bēta-1a; interferons bēta-1b; peginterferons alfa-2a; peginterferons alfa-2b; peginterferons bēta-1a – Plaušu arteriālā hipertensija (EPITT Nr. 18059)**

Pamatojoties uz publicētajiem klīniskajiem un neklīniskajiem datiem, kā arī spontāniem ziņojumiem, PRAC uzskata, ka starp interferonu alfa un bēta lietošanu un plaušu arteriālo hipertensiju, kas ir rets, bet smags notikums, nevar izslēgt cēlonisku saistību. Tādēļ PRAC vienojās, ka reģistrācijas apliecības īpašniekiem 2 mēnešu laikā ir jāiesniedz izmaiņas attiecībā uz visām zālēm, kas satur interferonu alfa un bēta, kurās jāpapildina zāļu informācija tā, kā turpmāk aprakstīts (jaunais teksts pasvītrots).

### **Zāļu apraksts**

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

*[Interferonu alfa un bēta saturošas zāles]*

Orgānu sistēmu klasifikācijas sadaļā "Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības" jāpievieno "Plaušu arteriālā hipertensija\*" ar biežumu "nav zināms".

"\*Klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija."

4.8c apakšpunkts

#### Plaušu arteriālā hipertensija

*[Interferonu alfa saturošas zāles]*

Lietojot interferonu alfa saturošas zāles, īpaši pacientiem ar plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) riska faktoriem (piemēram, portāla hipertensija, HIV infekcija, ciroze), ziņots par PAH gadījumiem. Par

notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, parasti dažus mēnešus pēc ārstēšanas ar interferonu alfa uzsākšanas.

*[Interferonu bēta saturošas zāles]*

Lietojot interferonu bēta saturošas zāles, ziņots par plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, tajā skaitā vairākus gadus pēc ārstēšanas ar interferonu bēta uzsākšanas.

#### **Lietošanas instrukcija:**

4. punkts – Iespējamās blakusparādības

*[Interferonu alfa saturošas zāles]*

Apakšpunktā biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) pievienot

Plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Tas galvenokārt rodas pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, HIV infekciju vai smagiem aknu darbības traucējumiem (cirozi). Šī blakusparādība ārstēšanas laikā var attīstīties dažādos laika punktos, parasti tas ir vairākus mēnešus pēc ārstēšanas ar {X} uzsākšanas.

*[Interferonu bēta saturošas zāles]*

Apakšpunktā biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) pievienot

Plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Plaušu arteriālā hipertensija ārstēšanas laikā ir novērota dažādos laika punktos, tostarp vairākus gadus pēc ārstēšanas ar {X} uzsākšanas.

### **3. Trabektedīns – Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms (EPITT Nr. 18115)**

Ņemot vērā *EudraVigilance* gadījumu pārskatos pieejamos pierādījumus un reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus, PRAC vienojas, ka starp kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu un trabektedīna lietošanu ir pamatota cēloniskas saistības iespējamība. Ņemot vērā stāvokļa smagumu, PRAC secināja, ka zāļu apraksta atjaunināšana ir pamatota. Tādēļ trabektedīna reģistrācijas apliecības īpašniekam 2 mēnešu laikā ir jāiesniedz izmaiņas, kurās jāpapildina zāļu informācija tā, kā turpmāk aprakstīts (jaunais teksts pasvītrots).

#### **Zāļu apraksts**

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

Biežums "retāk" Lietojot trabektedīnu, ziņots par iespējama kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem.