



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 Aprile 2015

## EMA raccomanda di evitare la somministrazione di alcuni farmaci per l'epatite C con amiodarone.

L'uso concomitante può aumentare il rischio di diminuzione della frequenza cardiaca e problemi correlati.

L'EMA ha confermato il rischio di bradicardia grave (battito cardiaco rallentato) o blocco cardiaco (problemi di conduzione dei segnali elettrici nel cuore) quando il farmaco per l'epatite C Harvoni (Sofosbuvir con ledipasvir) o una combinazione di Sovaldi (Sofosbuvir) e Daklinza (Daclatasvir) sono utilizzati in pazienti che assumono anche il medicinale amiodarone, che è un antiaritmico (un farmaco usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare).

Per gestire questo rischio l'Agenzia raccomanda che l'amiodarone debba essere utilizzato in pazienti che assumono questi farmaci per l'epatite C solo se altri agenti antiaritmici non possono essere somministrati. Se l'uso concomitante con amiodarone non può essere evitato, i pazienti devono essere strettamente monitorati. Poiché l'amiodarone persiste a lungo nel corpo, è necessario anche il monitoraggio se i pazienti iniziano tali trattamenti per l'epatite C durante i primi mesi successivi al termine della terapia con amiodarone.

Queste raccomandazioni seguono una revisione<sup>1</sup> dei casi di bradicardia grave o blocco cardiaco in pazienti in terapia con amiodarone che avevano iniziato il trattamento con le combinazioni per l'epatite C. Si è ritenuto che ci fosse un probabile legame tra questi eventi e i medicinali. Il possibile meccanismo alla base di questi effetti è sconosciuto e ulteriori indagini di altri casi con Sovaldi e altri farmaci per l'epatite C sono in corso.

### Informazioni per i pazienti

- Alcuni casi di grave rallentamento del battito cardiaco o interferenze con i segnali elettrici del cuore sono stati riportati in pazienti che assumono i medicinali

---

<sup>1</sup> La revisione è stata condotta nel contesto di un "segnale di sicurezza". Un segnale di sicurezza è un'informazione su un evento avverso nuovo o non completamente documentato che è potenzialmente causato da un farmaco e che merita ulteriori indagini. La presenza di un segnale di sicurezza non significa necessariamente che un farmaco abbia causato l'evento avverso riportato.

Harvoni o Sovaldi più Daklinza (usato per trattare l'epatite C, un'infezione al fegato) insieme con l'amiodarone, un medicinale per il cuore .

- La maggior parte di questi casi si sono verificati entro 24 ore dall'inizio dell'assunzione del medicinale per l'epatite C, mentre alcuni si sono verificati fino ad un massimo di 12 giorni. Due dei pazienti hanno avuto necessità di un intervento per l'impianto del pacemaker e un paziente è morto.
- I pazienti che hanno bisogno di queste combinazioni per l'epatite C non devono anche assumere amiodarone salvo non vi sia un'altra alternativa adeguata.
- Se non c'è alternativa alla terapia con amiodarone insieme con i medicinali per l'epatite C, la funzione cardiaca dei pazienti deve essere attentamente monitorata dal medico. Ciò può includere il controllo in ospedale per 48 ore dopo l'inizio del trattamento.
- Poiché l'amiodarone rimane nel corpo per un lungo periodo, è necessario anche il monitoraggio quando il trattamento per l'epatite C viene somministrato a pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi.
- I pazienti che stanno assumendo Harvoni o Sovaldi e Daklinza insieme con amiodarone, con o senza altri farmaci per il cuore, e che avvertono sintomi come battito cardiaco lento, capogiri, debolezza, stanchezza insolita, mancanza di respiro o dolore al petto durante il trattamento devono contattare il medico immediatamente.
- I pazienti che hanno qualsiasi dubbio circa il loro trattamento devono rivolgersi al proprio medico o al farmacista.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

- Grave bradicardia e blocco cardiaco sono stati riportati in pazienti trattati con amiodarone e Harvoni, o amiodarone e una combinazione di Sovaldi e Daklinza. Di 8 casi revisionati fino ad aprile 2015, un caso ha avuto esito in arresto cardiaco fatale e due hanno richiesto l'intervento per l'impianto del pacemaker.
- La bradicardia è insorta entro 24 ore dall'inizio del trattamento per l'epatite C in 6 casi, e tra i 2 e i 12 giorni in altri 2 casi. La riassunzione del medicinale, nel contesto di un trattamento continuo con amiodarone, ha comportato il riverificarsi di bradicardia sintomatica in 2 casi. Ricorrenza dei sintomi è stata osservata anche in caso di riassunzione degli antivirali 8 giorni dopo l'interruzione di amiodarone, ma non 8 settimane dopo l'interruzione.
- Amiodarone deve essere iniziato in pazienti trattati con Harvoni, o con Sovaldi più Daklinza, solo se altri agenti antiaritmici sono controindicati o non tollerati.
- Se l'uso concomitante con amiodarone è inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati, in particolare durante le prime settimane di trattamento. Quelli ad alto rischio di bradiaritmia devono essere monitorati in un ambiente clinico adeguato per 48 ore dopo l'inizio del trattamento concomitante.
- A causa della sua lunga emivita, i pazienti che hanno interrotto amiodarone negli ultimi mesi devono essere monitorati quando si inizia il trattamento per l'epatite C con Harvoni, o con Sovaldi più Daklinza.
- I pazienti che ricevono questi medicinali per l'epatite C con amiodarone, con o senza altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca, devono essere avvertiti dei sintomi

di bradicardia e blocco cardiaco e devono essere avvisati di rivolgersi con urgenza al medico se si verificano.

Le informazioni dei prodotti medicinali Harvoni, Sovaldi e Daklinza saranno aggiornate in modo appropriato. Una lettera sarà inviata anche agli operatori sanitari coinvolti nel trattamento dell'epatite C per spiegare questi rischi e le attività per la loro gestione.

Poiché il numero di pazienti che assumono amiodarone che sono stati esposti a Harvoni o Sovaldi in combinazione con Daklinza non è noto, non è possibile stimare l'incidenza del verificarsi di tali eventi. Non è stato stabilito il meccanismo alla base di questi risultati.

---

### **Ulteriori informazioni riguardo I medicinali**

Harvoni, Sovaldi e Daklinza sono alcuni tra i nuovi diversi trattamenti per l'epatite C recentemente valutati dall' EMA, disponibili in compresse. Hanno semplificato la gestione della malattia e consentito la prospettiva di curare l'infezione. Sovaldi (Sofosbuvir) è stato autorizzato nell'Unione Europea nel Gennaio 2014, Daklinza (Daclatasvir) nel mese di Agosto 2014 e Harvoni (Sofosbuvir / ledipasvir) nel mese di Novembre 2014.

Il principio attivo sofosbuvir blocca l'azione di un enzima chiamato 'NS5B RNA-dipendente RNA polimerasi', mentre daclatasvir e ledipasvir colpiscono una proteina chiamata 'NS5A'; bloccando questi obiettivi i farmaci inibiscono la moltiplicazione del virus dell'epatite C e quindi l'infezione di nuove cellule.