



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015  
EMA/PRAC/273923/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## PRAC's anbefalinger om signaler til ajourføring af produktinformationen

Vedtaget den 7.-10. april 2015, PRAC

### 1. Daclatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasvir – Arytmi (EPITT nr. 18177)

PRAC har vurderet tilfælde af svær arytmie ved brug af sofosbuvir (herunder i kombination med ledipasvir) og/eller daclatasvir, navnlig hos patienter med manifest hjertesygdom i behandling med bradykardifremkaldende lægemidler. PRAC har bemærket, at amiodaron var involveret i de tilfælde, hvor der var stærkest formodning om årsagssammenhæng.

PRAC har derfor vedtaget følgende:

- Indehaverne af markedsføringstilladelse for Sovaldi, Harvoni og Daklinza indsender inden for en måned en ansøgning om ændring af produktinformationen som beskrevet nedenfor (<ny tekst er understreget/tekst som skal slettes er gennemstreget>).
- Indehaverne af markedsføringstilladelse udsender en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC) i henhold til den tekst og kommunikationsplan, der er aftalt mellem PRAC og CHMP
- Indehaverne af markedsføringstilladelse overvåger nøje alle kardiale hændelser med og uden samtidig anvendelse amiodaron, betablokkere og andre antiarytmika og fremlægger ajourføringer af den kumulative sikkerhedsoversigt i de kommende PSUR. Ved afgørelser om de gennemgåede tilfælde bør amiodarons lange halveringstid tages i betragtning
- På baggrund af den fortsat uafklarede mekanisme ved lægemiddelinteraktion med amiodaron sørger indehaverne af markedsføringstilladelse for, at planlagte ikke-kliniske undersøgelser omfatter både potentielle farmakodynamiske og farmakokinetiske virkninger.



## Produktresumé for Sovaldi, Harvoni og Daklinza

### Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Svær bradykardi og hjerteblok

Der er iagttaget tilfælde af svær bradykardi og hjerteblok ved anvendelse af <særnavn> i kombination med <tilpasses efter produktet> samtidig med amiodaron med eller uden andre hjertefrekvenssænkende lægemidler. Mekanismen er ikke fastlagt.

Samtidig anvendelse af amiodaron blev begrænset ved den kliniske udvikling af sofosbuvir plus direkte virkende antivirale midler. Da disse tilfælde er potentielt livstruende, bør amiodaron kun anvendes hos patienter i behandling med <særnavn>, når andre antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindiceret.

Hvis samtidig brug af amiodaron findes nødvendig, anbefales tæt overvågning af patienterne ved initiering af behandlingen med <særnavn>. Patienter med kendt høj risiko for bradyarytmi bør overvåges kontinuerligt i 48 timer i passende kliniske omgivelser.

På grund af amiodarons lange halveringstid skal der desuden foretages passende overvågning af patienter, som inden for de seneste måneder har fået seponeret amiodaron og skal sættes i behandling med <tilpasses efter produktet>.

Alle patienter, som får <særnavn> i kombination med amiodaron med eller uden andre hjertefrekvenssænkende lægemidler, skal ligeledes advares om symptomerne på bradykardi og hjerteblok og tilrådes at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis de kommer ud for dem.

### Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

<b><u>Amiodaron</u></b>	<u>Interaktion ikke undersøgt.</u>	<u>Anvendes kun, hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder. Tæt overvågning anbefales, hvis dette lægemiddel administreres med &lt;særnavn&gt; (se pkt. 4.4 og 4.8).</u>
-------------------------	------------------------------------	---

### Punkt 4.8 – Bivirkninger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Hjertearytmier

Der er iagttaget svær bradykardi og hjerteblok ved anvendelse af <særnavn> i kombination med <tilpasses efter produktet> samtidig med amiodaron og/eller andre hjertefrekvenssænkende lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

## Kun produktresumé for Daklinza

### Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der forventes ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af hverken det ene eller det andet lægemiddel ved administration af daclatasvir sammen med nogen af følgende: PDE-5-hæmmere, ACE-hæmmere (f.eks. enalapril), angiotensin II-receptorantagonister (f.eks. losartan,

irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), ~~amiodaron~~, disopyramid, propafenon, flecainid, mexilitin, kinidin eller antacida.

## Indlægsseddel for Sovaldi, Harvoni og Daklinza

### Afsnit 2 – Det skal du vide, før du begynder at tage <særnavn>

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager <særnavn>

- hvis du får eller inden for de seneste måneder har fået lægemidlet amiodaron mod uregelmæssig hjerterytme (lægen kan overveje andre behandlinger, hvis du har taget dette lægemiddel)

Sig det straks til lægen, hvis du tager et lægemiddel mod hjerteproblemer, og du under behandlingen oplever:

- åndenød
- svimmelhed
- hjerteranken
- besvimelsesanfald

Brug af anden medicin sammen med <særnavn>

Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- amiodaron mod uregelmæssig hjerterytme

## 2. Interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, peginterferon beta-1a – pulmonal arteriel hypertension (EPITT nr. 18059)

På grundlag af offentliggjorte kliniske og ikke-kliniske data og spontane indberetninger finder PRAC, at det ikke kan udelukkes, at der er årsagssammenhæng mellem anvendelse af interferon alfa og beta og pulmonal arteriel hypertension, en sjælden, men alvorlig hændelse. PRAC har derfor vedtaget, at indehaverne af markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende interferon alfa og beta inden for to måneder indsender en ansøgning om ændring af produktinformationen som beskrevet nedenfor (ny tekst er understreget):

### Produktresumé:

Punkt 4.8 – Bivirkninger

*[Lægemidler indeholdende interferon alfa og beta]*

Under systemorganklassen »luftveje, thorax og mediastinum« tilføjes »pulmonal arteriel hypertension\*« med hyppighed »ikke kendt«.

»\*Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor.«

Punkt 4.8c

Pulmonal arteriel hypertension

*[Lægemidler indeholdende interferon alfa]*

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) i forbindelse med lægemidler indeholdende interferon alfa, navnlig hos patienter med risikofaktorer for PAH (såsom portalhypertension, hivinfektion og cirrose). Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med interferon alfa.

*[Lægemidler indeholdende interferon beta]*

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

#### **Indlægsseddel:**

Afsnit 4 – Bivirkninger

*[Lægemidler indeholdende interferon alfa]*

Under hyppighed kendes ikke (kan ikke vurderes ud fra de foreliggende oplysninger) tilføjes:

Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Dette kan navnlig forekomme hos patienter med risikofaktorer såsom hivinfektion eller svære leverproblemer (cirrose). Bivirkningerne kan indtræde på forskellige tidspunkter under behandlingen, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med {X}.

*[Lægemidler indeholdende interferon beta]*

Under hyppighed kendes ikke (kan ikke vurderes ud fra de foreliggende oplysninger) tilføjes:

Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med {X}.

### **3. Trabectedin – kapillærlækage-syndrom (EPITT nr. 18115)**

På baggrund af foreliggende evidens fra case-rapporter i EudraVigilance og data indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelse har PRAC fastslået, at der er rimelig sandsynlighed for en årsagssammenhæng mellem kapillærlækage-syndrom og anvendelse af trabectedin. I betragtning af sygdommens alvorlighed konkluderede PRAC, at produktinformationen bør ajourføres. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for trabectedin skal derfor inden for to måneder indsende en ansøgning om ændring af produktinformationen som beskrevet nedenfor (ny tekst er understregt).

#### **Produktresumé**

Punkt 4.8 – Bivirkninger

»Ikke almindelig«: Der er indberettet tilfælde af formodet kapillærlækage-syndrom med trabectedin.