



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015  
EMA/PRAC/273927/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## Ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) soovitud ravimiteabe ajakohastamise vajalikkuse kohta ohusignaaside põhjal

Vastu võetud ravimiohutuse riskihindamise komitee poolt 7.–10. aprillil 2015

### 1. Daklatasviir; sofosbuviir; sofosbuviir, ledipasviir – arütmia (EPITT nr 18177)

Ravimiohutuse riskihindamise komitee hindas sofosbuviiri (sh kombinatsioonis ledispaviiriga) ja/või daklatasviiri kasutamisega seotud raske arütmia juhtumeid eelkõige patsientidel, kellel on teadaolevad südamehäired ja keda ravitakse bradükardiaravimitega. Komitee täheldas, et kõige ilmekama põhjusliku seosega juhtumid on seotud amiodarooniga.

Sellest tulenevalt leppis komitee kokku järgmises.

- Ravimiteabe muutmiseks allesitatud kirjelduse kohaselt (<uus tekst on alla joonitud / väljajäetav tekst on ~~läbi kriipsutatud~~>) peavad Sovaldi, Harvoni ja Daklinza müügiloa hoidjad esitama muutuse 1 kuu jooksul.
- Müügiloa hoidjad peavad levitama tervishoiutöötajate teatist kooskõlas ravimiohutuse riskihindamise komitee ja inimravimite komitee kokkulepitud teksti ja teabevahetusplaaniga.
- Müügiloa hoidjad peavad hoolikalt jälgima kõiki südamehaigusjuhte, mis on tekkinud amiodarooni, beetablokaatorite ja teiste antiarütmikumide samaaegsel kasutamisel või ilma nendeta, ning esitama järgmistes perioodilistes ohutusaruannetes ohutuse koondülevaadete uuendused. Ülevaadetes käsitletavate juhtumite valimisel tuleb arvestada amiodarooni pikka poolväärtusaega.
- Arvestades, et amiodarooni ja teiste ravimite koostoime mehhanism on ebaselge, peavad müügiloa hoidjad tagama, et kavandatud mittekliinilistes uuringutes uuritakse nii võimalikku farmakodünaamilist kui ka farmakokineetilist toimet.

#### Sovaldi, Harvoni ja Daklinza ravimi omaduste kokkuvõtte

Lõik 4.4 – Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel



## Raske bradükardia ja südameblokaad

≤ Väljamõeldud nimetus (käändes) > kasutamisel kombinatsioonis <kohandada ravimi järgi> ja samaaegselt amiodarooniga ning koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega või ilma, esines raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid. Mehhanism ei ole veel selge.

Sofosbuviri ja otsese toimega viirusevastaste ainete kliinilisel arendamisel oli amiodarooni samaaegne kasutamine piiratud. Juhtumid võivad olla eluohtlikud ja seetõttu tohivad amiodarooni kasutada ainult <Väljamõeldud nimetus (käändes) > patsiendid, kes ei talu teisi alternatiivseid antiarütmikume või need on vastunäidustatud.

Kui amiodarooni samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida ravi alustamisel <Väljamõeldud nimetus (käändes) >. Patsiente, kellel on kõrge bradüarütmia risk, tuleb jälgida sobivates kliinilistes tingimustes pidevalt 48 tundi.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb nõuetekohaselt jälgida patsiente, kes on katkestanud amiodarooniravi viimase paari kuu jooksul ja alustavad <kohandada ravimi järgi> ravi.

Kõiki patsiente, kes kasutavad <Ravimi nimetus (käändes) > kombinatsioonis amiodarooniga ja koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega või ilma, tuleb hoiatada ka bradükardia ja südameblokaadi sümptomite eest ning soovitada neil sümptomite tekkimisel pöörduda kohe arsti poole.

## Lõik 4.5 – Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

<b><u>Amiodaroon</u></b>	<u>Koostoimet ei ole uuritud.</u>	<u>Kasutada ainult teiste alternatiivide puudumisel. Ravimi kasutamisel koos &lt;Ravimi nimetus (käändes) &gt; on soovitatav hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 4.8).</u>
--------------------------	-----------------------------------	---

## Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Südame rütmihäired

<Ravimi nimetus (käändes) > kasutamisel kombinatsioonis <kohandada ravimi järgi> ning samaaegselt amiodarooniga ja/või koos südame löögisagedust vähendavate teiste ravimitega esines raske bradükardia ja südameblokaadi juhtumeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

## **Ainult Daklinza ravimi omaduste kokkuvõte**

### Lõik 4.5 – Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui daklatasviiri manustatakse koos mis tahes järgmise ainega, ei tekita ükski ravim eeldatavasti kliiniliselt olulisi farmakokineetikat mõjutavaid toimeid: PDE-5 inhibiitorid, AKE-inhibiitori klassi ravimid (nt enalapriil), angiotensiin-II retseptori antagonistide klassi ravimid (nt losartaan, irbesartaan, olmesartaan, kandesartaan, valsartaan), ~~amiodaroon~~, disopüramiid, propafenoon, flekainiid, meksiliit, kinidiin või antatsiidid.

## Sovaldi, Harvoni ja Daklinza pakendi infoleht

### Lõik 2 – Mida on vaja teada enne <Ravimi nimetus> võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne <Ravimi nimetus> võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui võtate praegu või olete viimase paari kuu jooksul võtnud ravimit amiodaroon südame rütmihäirete raviks (kui olete seda ravimit juba võtnud, võib teie arst kaaluda alternatiivseid ravimeid).

Teavitage oma arsti kohe, kui võtate ravimeid südameprobleemide tõttu ja ravi ajal esineb teil:

- raskendatud hingamine.
- peapööritus.
- südamepekslemine.
- minestamine.

Muud ravimid ja <Ravimi nimetus>

Teatage oma arstile, kui võtate mõnda järgmist ravimit:

- amiodaroon (südame rütmihäirete ravim);

## **2. Alfa-2a-interferoon; alfa-2b-interferoon; beeta-1a-interferoon; beeta-1b-interferoon; alfa-2a-peginterferoon; alfa-2b-peginterferoon; beeta-1a-peginterferoon – Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (EPITT nr 18059)**

Avaldatud kliiniliste ja mittekliiniliste andmete ja spontaansete teadete põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ei saa välistada põhjuslikku seost alfa- ja beeta-interferoonide kasutamise ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni – harva, kuid raske haigusjuhu – tekke vahel. Seetõttu leppis ravimiohutuse riskihindamiskomitee kokku, et alfa- ja beeta-interferoone sisaldavate ravimite müügiloa hoidjad peavad 2 kuu jooksul esitama muutuse, et viia ravimiteabesse järgmised muudatused (uus tekst on alla joonitud).

### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

*[Alfa- ja beeta-interferoone sisaldavad ravimid]*

„Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon\*“ tuleb lisada organsüsteemi klassi „Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired“ esinemissagedusega „teadmata“.

„\*Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.“

Lõik 4.8c

## Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

*[Alfainterferoone sisaldavad ravimid]*

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos) patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

*[Beetainterferoone sisaldavad ravimid]*

Beetainterferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beetainterferooniga.

### **Pakendi infoleht**

Lõik 4 – Võimalikud kõrvaltoimed

*[Alfainterferoone sisaldavad ravimid]*

Lisada esinemissagedus „teadmata“ (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroosi) riskiga patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast {X}-iga ravi alustamist.

*[Beetainterferoone sisaldavad ravimid]*

Lisada esinemissagedus „teadmata“ (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast {X}-iga ravi alustamist.

## **3. Trabektediin – Kapillaaride lekke sündroom (EPITT nr 18115)**

Arvestades *EudraVigilance* andmebaasisjuhtumiteadete olemasolevaid tõendeid ja müügiloa hoidja esitatud andmeid, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee kokku, et võib olla põhjuslik seos kapillaaride lekke sündroomi ja trabektediini kasutamise vahel. Seisundi raskuse tõttu leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimiteavet tuleb ajakohastada. Seepärast peab trabektediini sisaldavate ravimite müügiloa hoidja esitama 2 kuu jooksul muutuse, et viia ravimiteabesse järgmise muudatuse (uus tekst on alla joonitud).

## Ravimi omaduste kokkuvõte

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Esinemissagedus „aeg-ajalt“: trabektediini kasutamisel on teatatud võimalikest kapillaaride lekke sündroomi juhtudest.