



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015  
EMA/PRAC/273909/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## PRAC ajánlások a kísérőiratok frissítését igénylő szignálokkal kapcsolatban

A PRAC 2015. április 7–10-i ülésén elfogadva

### 1. Daklataszvir; szofoszbuvir; szofoszbuvir, ledipaszvir – Aritmia (EPITT no 18177)

A PRAC elemezte a szofoszbuvir (ledipaszvirrel kombinációban is) és/vagy daklataszvir használatával összefüggő súlyos aritmia eseteit, különösen az igazolt szívbetegségekben szenvedő és bradikardizáló hatású gyógyszerekkel kezelt betegekénél. A PRAC megállapította, hogy az ok-okozati összefüggést leginkább azokban az esetekben lehet feltételezni, amikor a betegek amiodaront is szedtek.

Következésképpen a PRAC a következőkben állapodott meg:

- A Sovaldi, a Harvoni és a Daklinza forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak egy hónapon belül módosítást kell benyújtaniuk a kísérőiratok az alábbiak szerinti módosítására vonatkozóan (<az új szöveg aláhúзва / az eltávolítandó szöveg áthúзва>)
- A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak a PRAC-kal és a CHMP-vel egyeztetett kommunikációs tervnek megfelelően, illetve tartalommal egészségügyi szakembereknek szóló gyógyszerbiztonsági témájú levélben (Direct Healthcare Professional Communication, DHPC) kell tájékoztatnia az érintett orvosokat
- A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak nyomon kell követniük minden kardiális eseményt, függetlenül attól, hogy az amiodaron, béta-blokkoló szerek és más antiaritmiás szerek együttes alkalmazása során vagy anélkül történt, és a soron következő időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben frissíteniük kell a kardiális eseményekre vonatkozó kumulatív gyógyszerbiztonsági áttekintéseket. A kumulatív áttekintés tárgyát képező esetek kiválasztása során tekintetbe kell venni az amiodaron hosszú felezési idejét
- Figyelembe véve azt, hogy az amiodaronnal megfigyelt gyógyszerkölcsönhatás mechanizmusa továbbra sincs tisztázva, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak biztosítaniuk kell, hogy a tervezett nem klinikai vizsgálatok mind a potenciális farmakodinámias, mind a farmakokinetikai hatásokat tanulmányozzák.



## A Sovaldi, a Harvoni és a Daklinza alkalmazási előírása

4.4 pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

### Súlyos bradikardia és szívblokk

A súlyos bradikardia és szívblokk eseteit figyelték meg a(z) <márkanév>-nak (-nek) a(z) <a készítményhez igazítandó>-val (-vel) kombinációban történő alkalmazásakor, ha azt amiodaronnal együttesen kapta a beteg, függetlenül attól, hogy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszert szedett-e. Ennek a gyógyszerkölsönhatásnak a mechanizmusa nem ismert.

Az amiodaron egyidejű alkalmazása a szofoszbuvir és a közvetlenül ható vírusellenes szerek klinikai fejlesztése során korlátozott volt. Az esetek potenciálisan életet veszélyeztetőek, ezért az amiodaron a(z) <márkanév> kezelést kapó betegeknél csak akkor alkalmazható, ha az egyéb alternatív antiaritmiás kezelések nem tolerálhatók vagy ellenjavalltak.

Amennyiben szükségesnek tartják az amiodaron egyidejű alkalmazását, a(z) <márkanév> kezelés elkezdésekor ajánlott a beteget szoros megfigyelés alatt tartani. A bradiaritmia szempontjából magas kockázatúként azonosított betegeket 48 órán keresztül folyamatosan meg kell figyelni megfelelő klinikai környezetben.

Az amiodaron hosszú felezési ideje miatt azoknál a betegeknél is megfelelő monitorozást kell végezni, akik az előző néhány hónap során hagyták abba az amiodaron kezelést, és el kell kezdeniük a(z) <a készítményhez igazítandó> kezelést.

Minden, a(z) <márkanév>-t az amiodaronnal kombinációban kapó beteg, függetlenül attól, hogy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszert szed-e figyelmét fel kell hívni a bradikardia és a szívblokk tüneteire, illetve arra, hogy sürgősen forduljon orvoshoz, amennyiben ezeket tapasztalja.

4.5 pont – Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

<b>Amiodaron</b>	A gyógyszerkölsönhatásokat nem vizsgálták.	Csak akkor alkalmazza, ha más alternatíva nem áll rendelkezésre. Ennek a készítménynek a(z) <márkanév>-val (-vel) történő együttes alkalmazása esetén (lásd: 4.4 és 4.8 pont) szoros monitorozás ajánlott.
------------------	--	--

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

### Szívrítmuszavarok

A súlyos bradikardia és szívblokk eseteit figyelték meg a(z) <márkanév>-nak (-nek) a(z) <a készítményhez igazítandó>-val (-vel) kombinációban történő alkalmazásakor, ha azt amiodaronnal és/vagy más, a pulzusszámot csökkentő gyógyszerrel együttesen kapta a beteg (lásd: 4.4 és 4.5 pont).

## A Daklinza esetében csak az alkalmazási előírás

4.5 pont – Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem várható klinikailag jelentős hatás a következő készítmények farmakokinetikájára daklataszvirrel történő egyidejű alkalmazása esetén: PDE-5 inhibitorok, ACE-gátlók (pl. enalapril), angiotenzin-II-receptor antagonisták (pl. losartán, irbezartán, olmeztartán, kandezartán, valzartán), ~~amiodaron~~, dizopiramid, propafenon, flekainid, mexiletin, kinidin vagy antacidumok.

## A Sovaldi, a Harvoni és a Daklinza betegtájékoztatója

### 2. pont – Tudnivalók a(z) <márkanév> szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) <márkanév>- szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha jelenleg vagy az előző néhány hónap során amiodaron tartalmú gyógyszert szedett szabálytalan szívverésének kezelésére (kezelőorvosa fontolóra vehet alternatív kezeléseket, ha szedte ezt a gyógyszert)

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémáira bármilyen gyógyszert szed, és kezelés közben az alábbiakat tapasztalja:

- légszomj;
- szédülékenység;
- szívdobogásérzés;
- ájulás.

Egyéb gyógyszerek és a(z) <márkanév>

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- amiodaron (a szabálytalan szívverés kezelésére szolgál)

## 2. Alfa-2a interferon; alfa-2b interferon; béta-1a interferon; béta-1b interferon; alfa-2a peginterferon; alfa-2b peginterferon; béta-1a peginterferon – Pulmonális artériás hipertónia (EPITT no 18059)

A publikált klinikai és nem klinikai adatok és a spontán mellékhatás-jelentések alapján a PRAC úgy véli, hogy nem zárható ki, hogy az alfa- és béta interferonok alkalmazása és a pulmonális artériás hipertónia – egy ritka, de súlyos esemény – kialakulása között ok-okozati összefüggés áll fenn. Ezért a PRAC egyetértett abban, hogy az alfa- és béta interferont tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak két hónapon belül módosítást kell benyújtaniuk a kísérőiratoknak az alább leírtak szerinti módosítására vonatkozóan (az új szöveg aláhúzva):

### Alkalmazási előírás:

4.8. pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

[Alfa- és béta interferont tartalmazó készítmények]

A „Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál (SOC) hozzá kell adni a „pulmonális artériás hipertóniá\*”-t „nem ismert” gyakorisággal.

„\*Interferon tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés – lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt”.

4.8c pont

Pulmonális artériás hipertónia

*[Alfa interferont tartalmazó készítmények]*

Az alfa interferon készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be, leginkább a PAH kockázati tényezőivel (például portális hipertónia, HIV-fertőzés, cirrózis) rendelkező betegeknel. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, jellemzően több hónappal az alfa interferon kezelés kezdetét követően.

*[Béta interferont tartalmazó készítmények]*

A béta interferon készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, akár több évvel a béta interferon kezelés kezdetét követően.

#### **Betegtájékoztató:**

4. pont – Lehetséges mellékhatások

*[Alfa interferont tartalmazó készítmények]*

A „nem ismert” gyakoriság alatt kell hozzáadni (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Ez különösen az olyan kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknel jelentkezhethet, mint például a HIV-fertőzés vagy a súlyos májbetegségek (cirrózis). A mellékhatások a kezelés során különböző időpontokban alakulhatnak ki, jellemzően több hónappal a(z) {X} kezelés kezdetét követően.

*[Béta interferont tartalmazó készítmények]*

A „nem ismert” gyakoriság alatt kell hozzáadni (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Pulmonális artériás hipertóniát a kezelés során különböző időpontokban tapasztaltak, akár több évvel a(z) {X} kezelés kezdetét követően.

### **3. Trabektedin – Kapilláris hiperpermeabilitás szindróma (EPITT no 18115)**

Figyelembe véve az EudraVigilance-ben található mellékhatás-bejelentésekből és a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokból rendelkezésre álló bizonyítékot a PRAC egyetértett abban, hogy ok-okozati összefüggés feltételezhető a kapilláris hiperpermeabilitás szindróma és a

trabektedin alkalmazása között. A betegség súlyosságát figyelembe véve a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy indokolt a kísérőiratok frissítése. Ezért a trabektedin forgalomba hozatali engedély jogosultjának két hónapon belül módosítást kell benyújtania a kísérőiratoknak az alábbiak szerinti módosítására vonatkozóan (az új szöveg aláhúzva).

### **Alkalmazási előírás**

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

„Nem gyakori” gyakoriság: A trabektedin esetében a kapilláris hiperpermeabilitás szindróma feltételezett eseteiről számoltak be.