



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015  
EMA/PRAC/273914/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen voor bijwerking van de productinformatie

Vastgesteld tijdens de PRAC-bijeenkomst van 7-10 april 2015

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

Het PRAC heeft gevallen beoordeeld van ernstige aritmie in verband met het gebruik van sofosbuvir en/of daclatasvir, met name bij patiënten met vastgestelde hartstoornissen die werden behandeld met bradycardie-medicatie. Het PRAC heeft geconstateerd dat amiodaron was betrokken bij gevallen die het meest wezen op een causaal verband.

Daarom is het PRAC het volgende overeengekomen:

- De handelsvergunninghouders voor Sovaldi, Harvoni en Daklinza moeten binnen één maand een wijziging van de productinformatie indienen zoals hieronder beschreven (<nieuwe tekst onderstreept/te verwijderen tekst ~~doorgehaald~~>).
- De handelsvergunninghouders dienen een 'Direct Healthcare Professional Communication' (DHPC) te verspreiden dat in overeenstemming is met de tekst en het communicatieplan zoals overeengekomen in de PRAC en de CHMP.
- De handelsvergunninghouders dienen alle cardiale gevallen met en zonder gelijktijdig gebruik van amiodaron, bètablokkers en andere antiaritmische middelen nauwlettend te volgen en updates van de cumulatieve review op te nemen in de volgende PSUR's . Bij het opnemen van gevallen voor de cumulatieve review dient rekening te worden gehouden met de lange halfwaardetijd van amiodaron.
- Gezien het feit dat het mechanisme van de geneesmiddeleninteractie met amiodaron nog steeds onduidelijk is, dienen de handelsvergunninghouders te waarborgen dat bij geplande niet-klinische onderzoeken de mogelijke farmacodynamische en farmacokinetische effecten worden onderzocht.



## Samenvatting van de productkenmerken voor Sovaldi, Harvoni en Daklinza

### Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Ernstige bradycardie en hartblok

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gelijktijdig gebruik van <merknaam> in combinatie met <aanpassen afhankelijk van het product> en amiodaron, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Het mechanisme hiervan is niet vastgesteld.

Het gelijktijdige gebruik van amiodaron was niet nader onderzocht tijdens de klinische ontwikkeling van sofosbuvir in combinatie met werkende antivirale middelen (DAA's). Omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn, mag amiodaron bij patiënten, die <merknaam> gebruiken, uitsluitend worden gebruikt wanneer andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn.

Als gelijktijdig gebruik van amiodaron nodig wordt geacht, wordt aanbevolen om patiënten nauwlettend te controleren wanneer begonnen wordt met <merknaam>. Patiënten van wie is vastgesteld dat ze een hoog risico op bradyaritmie hebben, dienen gedurende 48 uur continue gecontroleerd te worden in een passende klinische setting.

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron dient ook geschikte monitoring plaats te vinden bij patiënten die in de afgelopen maanden zijn gestopt met amiodaron en die gaan beginnen met <aanpassen afhankelijk van het product>.

Alle patiënten die <merknaam> in combinatie met amiodaron krijgen, met of zonder andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen, dienen ook gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en hartblok en dienen het advies te krijgen dringend een arts te raadplegen als zij deze symptomen waarnemen.

### Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

<b>Amiodaron</b>	<u>Interactie niet onderzocht.</u>	<u>Alleen gebruiken als geen alternatief beschikbaar is. Als dit geneesmiddel samen met &lt;merknaam&gt; wordt toegediend, wordt nauwlettende controle aanbevolen (zie de rubrieken 4.4 en 4.8).</u>
------------------	------------------------------------	--

### Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Hartritmestoornissen

Er zijn gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen bij gelijktijdig gebruik van <merknaam> in combinatie met <aanpassen afhankelijk van het product> en amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

## Geldt alleen voor de samenvatting van de productkenmerken voor Daklinza

Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er worden geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van één van beide geneesmiddelen verwacht wanneer daclatasvir tegelijk wordt toegediend met het volgende: PDE-5-remmers, geneesmiddelen uit de klasse van ACE-remmers (bijv. enalapril), geneesmiddelen uit de klasse van angiotensine-II-receptorantagonisten (bijv. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), ~~amiodaron~~, disopyramide, propafenon, flecainide, mexilitine, kinedine of antacida.

## Bijsluiter voor Sovaldi, Harvoni, Daklinza

### Rubriek 2 – Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- als u op dit moment (of in de afgelopen maanden) het geneesmiddel amiodaron (hebt) gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag (uw arts kan alternatieve behandelingen overwegen als u dit geneesmiddel hebt gebruikt).

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u geneesmiddelen voor hartproblemen gebruikt en tijdens de behandeling last krijgt van:

- kortademigheid
- een licht gevoel in het hoofd
- hartkloppingen
- flauwvallen

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- amiodaron (gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag)

## 2. Interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon bèta-1a; interferon bèta-1b; peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b; peginterferon bèta-1a – pulmonale arteriële hypertensie (EPITT-nr. 18059)

Het PRAC is op grond van gepubliceerde klinische en niet-klinische gegevens en spontane meldingen van oordeel dat niet kan worden uitgesloten dat er een causaal verband bestaat tussen het gebruik van interferon alfa en bèta en de ontwikkeling van pulmonale arteriële hypertensie, een zeldzame maar ernstige bijwerking. Het PRAC is daarom overeengekomen dat de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die interferon alfa en bèta bevatten binnen twee maanden een variatie voor wijziging van de productinformatie moeten indienen zoals hieronder beschreven (nieuwe tekst onderstreept).

## Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

*[Producten die interferon alfa en bèta bevatten]*

“Pulmonale arteriële hypertensie\*” dient te worden toegevoegd onder systeem/orgaanklasse (SOC) “Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen” met de frequentie “niet bekend”.

“\*Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder ‘Pulmonale arteriële hypertensie’.”

Rubriek 4.8c

Pulmonale arteriële hypertensie

*[Producten die interferon alfa bevatten]*

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon alfa.

*[Producten die interferon bèta bevatten]*

Met interferon-bèta bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta.

### **Bijsluiter:**

Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen:

*[Producten die interferon alfa bevatten]*

Toevoegen onder frequentie niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Dit kan zich met name voordoen bij patiënten met risicofactoren zoals hiv-infectie of ernstige leverproblemen (cirrose). De bijwerking kan op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling ontstaan, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met {X}.

*[Producten die interferon bèta bevatten]*

Toevoegen onder frequentie niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Pulmonale arteriële hypertensie is op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling geconstateerd, waaronder enkele jaren na aanvang van de behandeling met {X}.

### 3. Trabectedine – capillaireleksyndroom (EPITT-nr. 18115)

Gezien het beschikbare bewijs op basis van case-reports in EudraVigilance en gegevens ingediend door de handelsvergunninghouder is het PRAC het erover eens dat er een redelijke kans bestaat op een causaal verband tussen capillaireleksyndroom en het gebruik van trabectedine. Gezien de ernst van de aandoening concludeerde het PRAC dat aanpassing van de productinformatie nodig is. Daarom moet de vergunninghouder van trabectedine binnen twee maanden een aanvraag tot wijziging van de productinformatie indienen zoals hieronder beschreven (nieuwe tekst onderstreept).

#### Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

Frequentie 'Soms': Gedurende behandeling met trabectedine zijn gevallen van capillaireleksyndroom gemeld.