



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015
EMA/PRAC/273924/2015
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Empfehlungen des PRAC zu Signalen für die Aktualisierung der Produktinformationen

Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 7. bis 10. April 2015

1. Daclatasvir; Sofosbuvir; Sofosbuvir, Ledipasvir – Arrhythmie (EPITT-Nr. 18177)

Der PRAC hat Fälle schwerer Arrhythmie in Zusammenhang mit der Anwendung von Sofosbuvir und/oder Daclatasvir untersucht, insbesondere bei Patienten mit bekannten Herzerkrankungen unter medikamentöser Behandlung gegen Bradykardie. Der PRAC stellte fest, dass Amiodaron in jene Fälle involviert war, die den deutlichsten kausalen Zusammenhang erkennen ließen.

Daher kam der PRAC zu folgendem Schluss:

- Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Sovaldi, Harvoni und Daklinza müssen innerhalb eines Monats einen Vorschlag zur Änderung der Produktinformation einreichen (<siehe unten, neuer Text ist unterstrichen / zu streichender Text ist ~~durchgestrichen~~>).
- Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollten einen Rote-Hand-Brief entsprechend dem vom PRAC und dem CHMP beschlossenen Wortlaut und Kommunikationsplan herausgeben.
- Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollten alle kardialen Ereignisse mit und ohne begleitende Anwendung von Amiodaron, Betablockern und anderen Antiarrhythmika engmaschig überwachen und die Aktualisierungen der kumulativen Sicherheitsgutachten in den nächsten PSURs vorlegen. Die lange Halbwertszeit von Amiodaron sollte bei Entscheidungen über zu prüfende Fälle berücksichtigt werden.
- Angesichts der Tatsache, dass der Mechanismus der Arzneimittelwechselwirkung mit Amiodaron weiterhin unklar ist, sollten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass in den geplanten nicht-klinischen Studien sowohl die potenziellen pharmakodynamischen als auch pharmakokinetischen Wirkungen untersucht werden.



Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von <Handelsname> in Kombination mit <je nach Produkt anpassen> sowie Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde durch die klinische Entwicklung von Sofosbuvir plus direkt wirkende antivirale Mittel (DAAs) eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit <Handelsname> behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit <Handelsname> engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit <je nach Produkt anpassen> eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.

Alle Patienten, die <Handelsname> in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

<u>Amiodaron</u>	<u>Wechselwirkung nicht untersucht.</u>	<u>Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit <Handelsname> wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).</u>
-------------------------	---	---

Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Herzrhythmusstörungen

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von <Handelsname> in Kombination mit <je nach Produkt anpassen> sowie gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und/oder Arzneimitteln, die die Herzfrequenz senken, beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Nur Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Daklinza

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Daclatasvir mit beliebigen der folgenden Arzneimitteln werden bei keinem der Arzneimittel klinisch relevante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik erwartet: PDE-5-Hemmer, Arzneimittel der Klasse der ACE-Hemmer (z. B. Enalapril), Arzneimittel der Klasse der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (z. B. Losartan, Irbesartan, Olmesartan, Candesartan, Valsartan), ~~Amiodaron~~, Disopyramid, Propafenon, Flecainid, Mexilitin, Chinidin oder Antazida.

Packungsbeilage für Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Abschnitt 2 - Was sollten Sie vor der Einnahme von <Handelsname> beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie <Handelsname> einnehmen, wenn

- Sie das Arzneimittel Amiodaron derzeit zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen einnehmen oder in den letzten Monaten eingenommen haben (wenn Sie dieses Arzneimittel eingenommen haben, wird Ihr Arzt möglicherweise alternative Behandlungen in Erwägung ziehen)

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie Arzneimittel gegen Herzprobleme einnehmen und Sie während der Behandlung folgende Symptome bei sich bemerken:

- Kurzatmigkeit
- Schwindel
- Herzklopfen
- Bewusstlos werden

Anwendung von <Handelsname> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Amiodaron, welches zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen angewendet wird

2. Interferon alfa-2a; Interferon alfa-2b; Interferon beta-1a; Interferon beta-1b; Peginterferon alfa-2a; Peginterferon alfa-2b; Peginterferon beta-1a – Pulmonale arterielle Hypertonie (EPITT-Nr. 18059)

Auf der Grundlage veröffentlichter klinischer und nicht-klinischer Daten sowie spontaner Meldungen kam der PRAC zu dem Schluss, dass zwischen der Anwendung der Interferone alfa und beta und dem Auftreten pulmonaler arterieller Hypertonie, einem seltenen, jedoch schwerwiegenden Ereignis, ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann. Der PRAC beschloss daher, dass von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Interferon alfa und beta

enthalten, daher innerhalb von 2 Monaten eine Änderung zur Ergänzung der Produktinformation (siehe unten, neuer Text ist unterstrichen) einzureichen ist:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels:

Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen

[Arzneimittel, die Interferon alfa und beta enthalten]

„Pulmonale arterielle Hypertonie*“ ist unter der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen.

„*Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.“

Abschnitt 4.8c

Pulmonale arterielle Hypertonie

[Arzneimittel, die Interferon alfa enthalten]

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

[Arzneimittel, die Interferon beta enthalten]

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Packungsbeilage:

Abschnitt 4 - Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[Arzneimittel, die Interferon alfa enthalten]

Unter der Häufigkeit „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“ hinzufügen

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit {X} der Fall.

[Arzneimittel, die Interferon beta enthalten]

Unter der Häufigkeit „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“ hinzufügen

Pulmonale arterielle Hypertonie – eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit {X}.

3. Trabectedin – Kapillarlecksyndrom (EPITT-Nr. 18115)

Angesichts der verfügbaren Daten aus Fallberichten in der EudraVigilance-Datenbank und auf Grundlage anderer von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eingereichter Daten kam der PRAC zu dem Schluss, dass eine realistische Möglichkeit für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Kapillarlecksyndrom und der Anwendung von Trabectedin besteht. Angesichts der Schwere dieser Erkrankung kam der PRAC zu dem Schluss, dass eine Aktualisierung der Produktinformation gerechtfertigt ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Trabectedin hat daher innerhalb von 2 Monaten eine Änderung zur Ergänzung der Produktinformationen (siehe unten, neuer Text ist unterstrichen) einzureichen.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Häufigkeit „gelegentlich“: Im Zusammenhang mit der Anwendung von Trabectedin wurde über Verdachtsfälle eines Kapillarlecksyndroms berichtet.