



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2015  
EMA/PRAC/273920/2015  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## PRAC:s rekommendationer om signaler för uppdatering av produktinformationen

Antagen vid PRAC:s möte den 7–10 april 2015

### 1. Daclatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir, ledipasvir – Arytmi (EPITT no 18177)

PRAC har bedömt fall av svår arytm i samband med användningen av sofosbuvir (inkluderat i kombination med ledipasvir) och/eller daclatasvir, särskilt hos patienter med fastställd hjärtpåverkan som behandlats med läkemedel mot bradykardi. PRAC har noterat att amiodaron var involverat i flera fall med tydliga orsakssamband.

Följaktligen har PRAC kommit överens om följande:

- Innehavarna av godkännande för försäljning av Sovaldi, Harvoni och Daklinza ska lämna in en ändring inom en månad för att ändra produktinformationen enligt nedanstående beskrivning (<ny text understruken / text för radering ~~genomstruken~~>).
- Innehavarna av godkännande för försäljning ska sprida ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) som följer den text och kommunikationsplan som överenskommit med PRAC och CHMP.
- Innehavarna av godkännande för försäljning ska noga övervaka alla hjärtrelaterade biverkningar med och utan samtidig användning av amiodaron, betablockerare och andra antiarytmika och lägga fram uppdateringar av de samlade säkerhetsgranskningarna i de kommande periodiska säkerhetsuppdateringsrapporterna. Amiodarons långa halveringstid ska beaktas när beslut fattas om fall för granskning.
- Med tanke på att mekanismen för läkemedelsinteraktionen med amiodaron fortfarande är oklar ska innehavarna av godkännande för försäljning säkerställa att man i planerade icke-kliniska studier undersöker både de potentiella farmakodynamiska och farmakokinetiska effekterna.

#### Produktresumén för Sovaldi, Harvoni, Daklinza

Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet



### Allvarlig bradykardi och hjärtblock

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när <varumärkesnamn> används i kombination med <anpassa efter produkten> vid samtidig användning av amiodaron, med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen. Mekanismen är inte fastställd.

Samtidig användning av amiodaron begränsades genom den kliniska utvecklingen av sofosbuvir plus direktverkande antiviralmedel (DAA, "direct-acting antivirals"). Fallen är potentiellt livshotande, och amiodaron får därför bara ges till patienter som får <varumärkesnamn> när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas det att patienterna nogt övervakas vid insättningen av <varumärkesnamn>. Patienter som fastställs löpa hög risk för bradyarytmi ska nogt övervakas under 48 timmar i en lämplig sjukhusmiljö.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska lämplig övervakning även genomföras för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron de senaste månaderna och ska sättas in på <anpassa efter produkten>.

Alla patienter som får <varumärkesnamn> i kombination med amiodaron med eller utan andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen ska även varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får dessa symtom.

#### Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

<b><u>Amiodaron</u></b>	<u>Interaktion är inte studerad.</u>	<u>Använd endast om inga andra alternativ finns. Nogt övervakning rekommenderas om detta läkemedel administreras med &lt;varumärkesnamn&gt; (se avsnitt 4.4 och 4.8).</u>
-------------------------	--------------------------------------	---

#### Avsnitt 4.8 - Biverkningar

Beskrivning av utvalda biverkningar

##### Hjärtarytmier

Fall av allvarlig bradykardi och hjärtblock har setts när <varumärkesnamn> används i kombination med <anpassa efter produkten> vid samtidig användning av amiodaron och/eller andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### **Endast produktresumén för Daklinza**

#### Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken förväntas för något av läkemedlen när daclatasvir samadministreras med något av följande: PDE-5-hämmare, läkemedel i klassen ACE-hämmare (t.ex. enalapril), läkemedel i klassen angiotensin II-receptorantagonister (t.ex. losartan, irbesartan, olmesartan, candesartan, valsartan), ~~amiodaron~~, disopyramid, propafenon, flekainid, mexilitin, kinidin eller syraneutraliserande medel (antacider).

## Bipacksedeln för Sovaldi, Harvoni, Daklinza

### Avsnitt 2 - Vad du behöver veta innan du tar <varumärkesnamn>

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar <varumärkesnamn>

- Om du just nu tar, eller de senaste månaderna har tagit läkemedlet amiodaron för behandling av oregelbundna hjärtslag (läkaren kan komma att överväga alternativa behandlingar om du har tagit detta läkemedel).

Tala omedelbart om för läkaren om du tar något läkemedel för hjärtproblem och du under behandlingen upplever

- andfåddhet
- yrsel
- palpitationer (hjärtklappning)
- svimningsanfall

Andra läkemedel och <varumärkesnamn>

Tala om för läkaren om du tar något av följande läkemedel:

- Amiodaron, används för behandling av oregelbundna hjärtslag

## 2. Interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon beta-1a; interferon beta-1b; peginterferon alfa-2a; peginterferon alfa-2b; peginterferon beta-1a – Pulmonell arteriell hypertoni (EPITT no 18059)

Efter att ha granskat publicerade kliniska och icke-kliniska data och spontana rapporter anser PRAC att det inte är möjligt att utesluta ett orsakssamband mellan användningen av alfa- och beta-interferoner och utvecklingen av pulmonell arteriell hypertoni, en sällsynt men allvarlig biverkning. PRAC har därför beslutat att innehavarna av godkännande för försäljning av produkter innehållande alfa- och beta-interferon ska inkomma med en ändring inom två månader för att ändra produktinformationen enligt nedanstående beskrivning (ny text understruken):

### Produktresumé:

Avsnitt 4.8 - Biverkningar

*[Produkter innehållande alfa- och beta-interferon]*

"Pulmonell arteriell hypertoni\*" ska läggas till under organsystemet "Andningsvägar, bröstorg och mediastinum" med frekvensen "ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)".

\*\*Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni."

Avsnitt 4.8c

Pulmonell arteriell hypertoni

*[Produkter innehållande alfa-interferon]*

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande alfa-interferon, särskilt hos patienter med riskfaktorer för PAH (t.ex. portal hypertoni, hiv-infektion, cirros). Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, normalt flera månader efter att behandling med alfa-interferon inletts.

*[Produkter innehållande beta-interferon]*

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

#### **Bipacksedel:**

Avsnitt 4 - Eventuella biverkningar

*[Produkter innehållande alfa-interferon]*

Lägg till under frekvensen har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare))

Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta kan särskilt drabba patienter med riskfaktorer såsom hiv-infektion eller allvarliga leverproblem (cirros). Biverkningen kan utvecklas vid olika tidpunkter under behandlingen, normalt flera månader efter inledd behandling med {X}.

*[Produkter innehållande beta-interferon]*

Lägg till under frekvensen har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Pulmonell arteriell hypertoni har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även upp till flera år efter inledd behandling med {X}.

### **3. Trabektedin – Kapillärläckagesyndrom (EPITT no 18115)**

Efter att ha granskat de tillgängliga beläggen från fallrapporter i EudraVigilance och från data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning beslutade PRAC att det finns en rimlig möjlighet för ett orsakssamband mellan kapillärläckagesyndrom och användningen av trabektedin. Med tanke på tillståndets svårighetsgrad fann PRAC att produktinformationen måste uppdateras. Innehavarna av godkännande för försäljning av trabektedin ska därför inkomma med en ändring inom två månader för att ändra produktinformationen enligt nedanstående beskrivning (ny text understruken).

#### **Produktresumé**

Avsnitt 4.8 - Biverkningar

Frekvens "Mindre vanliga": Fall av misstänkt kapillärläckagesyndrom har rapporterats för trabektedin.