

Mai 2015

### **Wichtige Mitteilung**

## ***Risiko klinisch signifikanter Bradyarrhythmien bei gleichzeitiger Gabe von Harvoni (Sofosbuvir+Ledipasvir) zusammen mit Amiodaron oder Sovaldi (Sofosbuvir) in Kombination mit Daclatasvir<sup>1</sup> zusammen mit Amiodaron***

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Absprache mit Swissmedic möchte Gilead Sciences Switzerland Sàrl Sie über folgende sicherheitsrelevante Information in Kenntnis setzen:

#### **Zusammenfassung**

- Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei Patienten berichtet, die Amiodaron und Harvoni oder Amiodaron und Sovaldi in Kombination mit Daclatasvir eingenommen hatten.
- In einem Fall kam es zu einem Herzstillstand mit Todesfolge und in 2 Fällen war die Implantation eines Herzschrittmachers erforderlich.
- Eine Bradykardie bei diesen Patienten wurde innerhalb von Stunden bis zu 2 Wochen nach Beginn einer HCV-Behandlung beobachtet.
- Amiodaron sollte in folgenden Situationen nur dann angewendet werden, wenn alternative antiarrhythmische Behandlungen nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind:
  - bei Patienten, die mit Harvoni oder
  - bei Patienten, die mit Sovaldi in Kombination mit Daclatasvir behandelt werden

<sup>1</sup> In der EU als Daklinza® zugelassen

- Wenn die Anwendung von Amiodaron unbedingt erforderlich ist, sollte zunächst ein alternatives HCV-Therapieregime in Betracht gezogen werden. Wenn solche Alternativen nicht möglich erscheinen, sollten die Patienten zu Beginn der Behandlung mit Amiodaron und Harvoni oder Sovaldi in Kombination mit Daclatasvir mindestens 48 Stunden in einem Spital kontinuierlich überwacht werden. Die weitere Überwachung sollte individuell mit einem Kardiologen abgestimmt werden.
- Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte eine angemessene Überwachung auch bei Patienten erfolgen, die Amiodaron innerhalb der letzten paar Monate abgesetzt haben und eine Behandlung mit Harvoni oder Sovaldi in Kombination mit Daclatasvir beginnen sollen.

### **Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken und den Empfehlungen**

- Nach Markteinführung wurden 8 Fälle von schwerer Bradykardie oder Herzblock bei Patienten berichtet, die Amiodaron entweder mit Harvoni oder Sovaldi in Kombination mit Daclatasvir erhielten.
- Drei dieser 8 Fälle traten bei Patienten auf, die Harvoni erhielten, und 5 Fälle bei Patienten, die Sovaldi plus Daclatasvir erhielten.
- Nach Beginn einer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Behandlung traten 6 Fälle innerhalb der ersten 24 Stunden auf, die verbleibenden 2 Fälle innerhalb der ersten 2-12 Tage.
- In einem Fall kam es zu einem Herzstillstand mit Todesfolge und in 2 Fällen war die Implantation eines Herzschrittmachers erforderlich.
- In 2 Fällen kam es bei einer Wiederaufnahme der HCV-Behandlung und fortgesetzter Amiodaron-Therapie zu erneutem Auftreten einer symptomatischen Bradykardie.
- In einem Fall kam es bei einer Wiederaufnahme der HCV-Behandlung, nachdem 8 Tage zuvor Amiodaron abgesetzt worden war, zu erneutem Auftreten einer Bradykardie. Lagen zwischen der Wiederaufnahme der Behandlung und dem Absetzen von Amiodaron 8 Wochen, wurden keine symptomatischen Bradykardien beobachtet.
- Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht geklärt. Weitere Fälle, bei denen Sofosbuvir in Kombination mit anderen direkt wirkenden Virostatika (DAA, *direct-acting antivirals*) als Daclatasvir oder Ledipasvir angewendet wurde, oder Fälle ohne die Anwendung von Amiodaron, werden derzeit weiter untersucht.
- Oft waren zusätzlich zu Amiodaron andere Medikamente, die eine Bradykardie begünstigen (z. B. Beta-Blocker), beteiligt.

Da die Anzahl der Patienten, die neben Amiodaron zusätzlich Harvoni oder Sovaldi in Kombination mit Daclatasvir eingenommen haben, nicht bekannt ist, ist eine Einschätzung der Inzidenz des Auftretens solcher Ereignisse nicht möglich.

## Weitere Empfehlungen

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten Patienten, die Amiodaron innerhalb der letzten paar Monate abgesetzt haben und eine Behandlung mit Harvoni oder Sovaldi in Kombination mit Daclatasvir beginnen sollen, überwacht werden.

Alle Patienten, die Harvoni oder Sovaldi plus Daclatasvir in Kombination mit Amiodaron erhalten – mit oder ohne andere Arzneimittel, welche die Herzfrequenz senken –, sollten ebenfalls über die Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks aufgeklärt und angewiesen werden, bei deren Auftreten umgehend ärztlichen Rat einzuholen.

Die Arzneimittelinformation wird auf Grundlage der neuen Erkenntnisse und Empfehlungen aktualisiert werden.

## Aufforderung zur Meldung

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EViS) können UAW direkt erfasst werden. Es ist aber nach wie vor auch möglich, das entsprechende Meldeformular ans regionale Pharmacovigilance-Zentrum zu schicken. Dieses Formular ist auf der Website von Swissmedic zu finden oder kann direkt bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 058 462 02 23).

Alle erforderlichen Informationen finden Sie unter

<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00160/index.html?lang=de>

## Kontakte

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen steht Ihnen Gilead Sciences Switzerland Sàrl unter der Telefonnummer 041 580 02 00 bzw. der Postadresse Turmstrasse 28, 6300 Zug, gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,



John McHutchison, MD  
Executive Vice president, Clinical Research  
Gilead Sciences Inc.



André Lüscher  
General Manager  
Gilead Sciences Switzerland Sàrl