

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

De:  **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas.

NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD

LA FDA ADVIERTE DE UNA REDUCCIÓN GRAVE DE LA FRECUENCIA CARDIACA CUANDO SE USA AMIODARONA JUNTO CON TRATAMIENTOS CONTRA LA HEPATITIS C QUE CONTIENEN SOFOSBUVIR EN COMBINACIÓN CON OTRO FÁRMACO ANTIVÍRICO DE ACCIÓN DIRECTA (LEDIPASVIR, DACLATASVIR, SIMEPREVIR)

Estados Unidos: La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) advierte que puede darse una reducción grave de la frecuencia cardiaca cuando el medicamento antiarrítmico Amiodarona se administra junto con fármacos contra la hepatitis C en una combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir en combinación con otro antivírico de acción directa para el tratamiento de la infección por la hepatitis C.

Se agregará la información sobre la reducción grave de la frecuencia cardiaca, conocida como bradicardia sintomática a la etiqueta de los medicamentos con combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir y se recomendará a los profesionales de la salud no prescribir estos medicamentos en combinación con otro antivírico de acción directa, tal como el fármaco Daclatasvir o el Simeprevir con medicamentos que contengan Amiodarona. Los pacientes no deben dejar de tomar ninguno de sus medicamentos sin antes consultar con su profesional de la salud.

La combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir se utilizan para tratar la hepatitis C crónica, una infección viral que puede durar toda la vida y acarrear serios problemas hepáticos, como cirrosis o cáncer de hígado. Estos medicamentos reducen la concentración del virus de la hepatitis C en el organismo, al impedir que el virus se multiplique.

La evaluación de la FDA se basa en reportes de efectos adversos presentados después de iniciada la comercialización y determinó que los pacientes pueden tener bradicardia sintomática grave y potencialmente mortal con una combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir en combinación con otro antivírico de acción directa si se toman junto con Amiodarona. Los reportes incluyeron el fallecimiento de un paciente debido a un paro cardiaco, y otros tres con la necesidad de recibir un marcapasos para regular su ritmo cardiaco. Los demás pacientes se recuperaron después de dejar de tomar ya sea los medicamentos contra la hepatitis C o la Amiodarona, o ambos. La causa de estos incidentes no pudo determinarse.

La información sobre este grave riesgo de sufrir bradicardia se ha incorporado a las secciones de advertencias y precauciones, interacciones farmacológicas y experiencia posterior a la comercialización de la información para prescribir de los productos comerciales con una combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir. Se continuará vigilando los riesgos de sufrir una bradicardia sintomática grave con la combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir e investigando el motivo por el cual el uso de la Amiodarona con estos medicamentos contra la hepatitis C acarrearía estos incidentes relacionados con el corazón.

Resumen de los datos: La FDA evaluó los reportes de bradicardia enviados por el fabricante después de iniciada la comercialización, y la información de la base de datos del Sistema de Reportes de Efectos Adversos (FAERS, por sus siglas en inglés) de la FDA. Los informes incluyeron el uso de la Amiodarona con una combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir en combinación con otros antivíricos de acción directa, tales como el Daclatasvir o el Simeprevir. Con sustento en los informes, la administración concomitante de Amiodarona con una combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir en combinación con otro antivírico de acción directa, puede tener como consecuencia una bradicardia grave o potencialmente mortal.

Los informes de una bradicardia sintomática grave posteriores a la comercialización son difíciles de interpretar porque se presentó en pacientes con cardiopatías subyacentes, en terapias concomitantes con beta-bloqueadores o con enfermedades hepáticas en etapa avanzada. Sin embargo, las siguientes características de estos casos presentados tras el inicio de la comercialización sugieren una relación causal:

- El poco tiempo en el que aparecen los síntomas luego de empezar a tomar una combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir en combinación con otros antivíricos de acción directa;
- La desaparición de los síntomas al discontinuarse el uso; y

- La reaparición de los síntomas al reanudarse el uso.

El mecanismo que causa estos incidentes debido a la administración conjunta de Amiodarona con una combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir en combinación con otros antivíricos de acción directa se desconoce.

Nueve pacientes que recibieron Amiodarona presentaron bradicardia sintomática durante el tratamiento con una combinación a dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir en combinación con otro antivírico de acción directa, tal como el Daclatasvir o el Simeprevir. Siete de los nueve pacientes también estaban recibiendo un beta-bloqueador.

Seis de los nueve pacientes experimentaron bradicardia sintomática en las primeras 24 horas y los tres pacientes restantes en los primeros dos a doce días después de iniciar el tratamiento contra la hepatitis C. Un paciente tuvo un desenlace fatal por paro cardíaco y tres necesitaron el implante de un marcapasos.

En tres de los pacientes, la reanudación del tratamiento contra la hepatitis C en el marco de una terapia continua con Amiodarona dio lugar a la recurrencia de la bradicardia sintomática. En uno de ellos, la discontinuación del uso de la Amiodarona, seguida de una reanudación del tratamiento contra la hepatitis C a las 8 semanas, no dio lugar a una recurrencia de la bradicardia.

España: La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de España (AEMPS) comunicó lo siguiente: Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardíaco asociado a la administración de Sofosbuvir/Ledipasvir y la combinación de Sofosbuvir más Daclatasvir con Amiodarona.

Se han notificado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco con la administración de Sofosbuvir/Ledipasvir y la combinación de Sofosbuvir y Daclatasvir, en pacientes que se encuentren en tratamiento previo con Amiodarona. Hasta abril de 2015 se han notificado un total de ocho casos de bradicardia severa o bloqueo cardíaco con la administración de Sofosbuvir/Ledipasvir y con la combinación de Sofosbuvir y Daclatasvir, en pacientes que se encontraban en tratamiento previo con el citado antiarrítmico. En tres de estos casos se estaba administrando Amiodarona y Sofosbuvir/Ledipasvir y en los cinco restantes Amiodarona más una combinación de Sofosbuvir y Daclatasvir. Uno de los ocho pacientes falleció a causa de un paro cardíaco y dos precisaron de la implantación de un marcapasos.

En todos los casos, el inicio de la bradicardia tuvo lugar dentro de las primeras 24 horas después de instaurar el tratamiento frente a la hepatitis C. En dos pacientes la reintroducción de la terapia antiviral en el contexto del tratamiento continuado con Amiodarona provocó la recurrencia de la bradicardia. En un paciente la reintroducción del tratamiento frente a la hepatitis C después del primer episodio dio lugar a un nuevo cuadro de bradicardia a pesar de haber retirado la Amiodarona 8 días antes, pero no volvió a recurrir cuando se reintrodujo el tratamiento frente a la hepatitis C 8 semanas después de retirar el antiarrítmico.

Las fichas técnicas de los productos con Sofosbuvir/Ledipasvir, Sofosbuvir y Daclatasvir se actualizarán para incluir la información que acaba de mencionarse.

Reino Unido: La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) a comunicado lo siguiente: Sofosbuvir con Daclatasvir; Sofosbuvir/Ledipasvir - Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardíaco cuando se toman con Amiodarona. Evite el uso concomitante de Amiodarona con Ledipasvir/Sofosbuvir y Amiodarona con Sofosbuvir y Daclatasvir a menos que otros antiarrítmicos no se pueden dar.

Sofosbuvir, Daclatasvir y la combinación de dosis fija de Sofosbuvir/Ledipasvir con medicamentos antivirales directos con licencia para el tratamiento de la hepatitis C. La Amiodarona tiene licencia para el tratamiento de trastornos del ritmo graves que no responden a otros tratamientos o cuando no se pueden utilizar otros tratamientos.

MHRA y otros reguladores de medicamentos de la Unión Europea (UE) examinaron la seguridad de estos medicamentos. Esto siguió a 8 informes de la práctica clínica de la UE de bradicardia severa o bloqueo cardíaco en pacientes que toman Amiodarona con la combinación de dosis fija de Sofosbuvir/Ledipasvir o con Sofosbuvir en combinación con Daclatasvir. Seis de los casos ocurrieron en las primeras 24 horas de iniciar el tratamiento antiviral. Los 2 casos restantes ocurrieron dentro de 2 y los 12 días de iniciar el tratamiento antiviral.

Información adicional para los pacientes:

- Hemos recibido informes de una reducción anormal de la frecuencia cardíaca (bradicardia) cuando se toma Amiodarona junto con el fármaco contra la hepatitis C
- Ledipasvir/Sofosbuvir o con el Sofosbuvir, en combinación con otro medicamento contra la hepatitis C, tal como el Daclatasvir, un antivírico experimental de acción directa, o el Simeprevir. La Amiodarona es un medicamento antiarrítmico que se prescribe para tratar el ritmo cardíaco irregular.

- Aborde con su profesional de la salud cualquier pregunta o inquietud que tenga sobre su tratamiento para la hepatitis C si también está tomando Amiodarona. Su profesional de la salud determinará el plan de tratamiento más apropiado para usted.
- No deje de tomar ninguno de sus medicamentos sin antes consultar con su profesional de la salud, incluso si presenta indicios y síntomas que podrían sugerir una bradicardia sintomática, un ritmo cardiaco lento.
- Procure atención médica de inmediato si se presentan indicios o síntomas de bradicardia, tales como:
 - ◆ Sensación de desfallecimiento o desmayos
 - ◆ Mareos o aturdimiento
 - ◆ Malestar
 - ◆ Debilidad
 - ◆ Cansancio excesivo
 - ◆ Dificultad para respirar
 - ◆ Dolor de pecho
 - ◆ Confusión o problemas de la memoria
- Otros medicamentos pueden afectar la manera en que actúan el Ledipasvir o con el Sofosbuvir. Dígame a su profesional de la salud todos los medicamentos que toma, incluyendo fármacos de venta con o sin receta, vitaminas y suplementos herbarios, tales como la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Lea el inserto que recibe junto con cada receta de Amiodarona y medicamentos para la hepatitis C, pues quizás contenga nueva información.



Información adicional para los profesionales médicos:

- Tras el inicio de la comercialización, se ha informado de casos graves y potencialmente mortales de bradicardia sintomática, así como de un paro cardiaco mortal, y de casos que exigieron el implante de un marcapasos, cuando se administró Amiodarona con una combinación de dosis fija con Ledipasvir/Sofosbuvir o con Sofosbuvir, en combinación con otro medicamento contra la hepatitis C, tal como el Daclatasvir, un antivirico experimental de acción directa o el Simeprevir.
- La bradicardia puede presentarse en las primeras horas a días después de iniciar el tratamiento para la hepatitis C, pero se han observado casos hasta dos semanas después.
- El mecanismo de este efecto bradicárdico se desconoce.
- La combinación de dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir no debe administrarse junto con Amiodarona.
- El Sofosbuvir combinado con otro medicamento contra la hepatitis C, tal como el medicamento experimental Daclatasvir o el Simeprevir, no debe administrarse junto con Amiodarona.
- No se ha informado de casos similares de bradicardia sintomática en pacientes que reciben Sofosbuvir con Ribavirina o con Interferón Pegilado y Ribavirina.
- Dígame a sus pacientes que procuren atención médica de inmediato si presentan indicios y síntomas de bradicardia sintomática, incluyendo:
 - ◆ Sensación de desfallecimiento o desmayos (síncopes)
 - ◆ Mareos o aturdimiento
 - ◆ Malestar
 - ◆ Debilidad
 - ◆ Cansancio excesivo
 - ◆ Dificultad para respirar
 - ◆ Dolor de pecho
 - ◆ Confusión o problemas de la memoria
- Para los pacientes que toman Amiodarona y no tienen otras opciones de tratamiento alternativas, y a quienes les será administrada junto con la combinación de dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o Sofosbuvir, en combinación con otro antivirico de acción directa:
 - ◆ Oriente a los pacientes sobre el riesgo de sufrir una bradicardia sintomática grave
 - ◆ Se recomienda la vigilancia cardiaca en un entorno hospitalario durante las primeras 48 horas de administración conjunta, después de lo cual se medirá la frecuencia cardiaca en un entorno ambulatorio o por cuenta propia todos los días, por lo menos durante las dos primeras semanas de tratamiento
- Para los pacientes que estén tomando ya sea la combinación de dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o Sofosbuvir en combinación con otro antivirico de acción directa y que tienen que iniciar una terapia con Amiodarona debido a que no tienen otras opciones de tratamiento alternativas, hay que llevar a cabo una vigilancia cardiaca parecida a la antes descrita.
- Debido a la prolongada vida media de la Amiodarona, los pacientes que discontinúen su uso justo antes de empezar a tomar la combinación de dosis fija de Ledipasvir/Sofosbuvir o Sofosbuvir en combinación con otro antivirico de acción directa también deben someterse a una vigilancia cardiaca parecida a la antes descrita.
- Inste a los pacientes a leer el inserto que reciben junto con su receta de Amiodarona y medicamentos para la hepatitis C, pues quizás contenga nueva información.

Panamá: En nuestro país, según la base de datos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, existen 10 productos comerciales con registro sanitario vigente que contienen como principio activo Amiodarona y

en proceso de obtención del registro sanitario un producto con el principio activo Simeprevir. No hay productos comerciales registrados ni en trámite de registro con Ledipasvir, Sofosbuvir o Daclatasvir.

A la fecha de elaboración de esta Nota Informativa de Seguridad el CNFV no ha recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos registrados.

El CNFV ha emitido algunas notas informativas de seguridad con respecto a los siguientes principios activos:

- a. Amiodarona – 2008- Interacción de la Simvastatina/Ezetimiba, Simvastatina/niacina de liberación prolongada con Amiodarona.
http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_sobre_interaccion_de_simvastatina_con_a_miodarona.pdf
- b. Simeprevir – 2015 – Incremento de los niveles sanguíneos de bilirrubina riesgo de neutropenia y leucopenia. http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_inf_0048_simeprevir.pdf

Exhortamos a los profesionales de la salud tomar en consideración las recomendaciones que se emiten en esta nota informativa de seguridad para el uso productos con Inhibidores del SGLT2, con el fin de gestionar oportunamente los posibles riesgos para los pacientes.

Solicitamos haga extensiva esta Nota Informativa de Seguridad a los Profesionales de la Salud.

Referencias:

1. FDA. Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM440104.pdf>
2. AEMPS. Nota Informativa, MUH (FV), 6/2015.
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_06-antivirales-VHC-amiodarona.pdf
3. MHRA. Drug Safety Update. Volume 8, Issue 10, May 2015.
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/sofosbuvir-with-daclatasvir-sofosbuvir-and-ledipasvir-risks-of-severe-bradycardia-and-heart-block-when-taken-with-amiodarone>
4. DNFD. Base de datos de registro sanitario.

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

IC/CNFV-----ÚLTIMA LÍNEA-----

