

# Amiodaron + Sofosbuvir icm HCV-middelen

M1272

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Renet S. Gastroenterology 2015 Aug 4. pii: S0016-5085(15)01083- 5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.051 .</p> <p>GIC: daclatasvir is uit de handel.</p>	<p>amiodaron + sofosbuvir icm daclatasvir ( 's+d' )</p>	<p>2 casus van extreme bradycardie binnen 2h na inname sofosbuvir+daclatasvir bij gebruik amiodaron: #1 meerdere episodes van syncope, 30 min na start 's+d' bij vrouw (61) op amiodaron 200 mg, opname vanwege hartstilstand. Behandeling met adrenaline, icu; alle middelen gestaakt en ontslag na 10 dagen. Patiënte had cardiovasculaire risicofactoren (oa hypertensie, dyslipidemie, longembolie en acuut coronair syndroom in anamnese), en HCV relaps na 2 kuren pegIFN met ribavirine. Comedicatie: atenolol, atorvastatine, fluindion. #2 syncope en sinusknop dysfunctie (hartslag 27 bpm), 2 uur na start 's+d' bij man (50) op amiodaron 200 mg. Amiodaron en propranolol gestopt; 's+d' nog 3 dagen gegeven en steeds sinus bradycardie 2h na inname 's+d'. Geen bradycardie meer na staken 's+d' op dag 5. Rechallenge 1: 's+d' op dag 13 - bradycardie 2 h na inname. GIC: onduidelijk of amiodaron is herstart, waarschijnlijk niet. Rechallenge 2: 's+d' 8 weken na staken amiodaron - geen bradycardie. Patiënt had diabetes, atriumfibrilleren en HCV relaps na 1 kuur pegIFN met ribavirine. Comedicatie: propranolol, fluindion. WFG 22-9-15: na publicatie score 2 ( #2 heeft positieve rechallenge), daarvoor tijdelijk score 0</p>	<p>0F</p>
<p>SPC Sovaldi (sofosbuvir)</p>	<p>amiodaron + sofosbuvir icm HCV-middelen</p>	<p>gevallen van ernstige bradycardie en hartblok zijn gemeld bij gebruik van sofosbuvir icm HCV-middelen en amiodaron, met of zonder andere middelen die de hartslag vertragen. Mechanisme niet vastgesteld.</p>	<p>1F</p>
<p>SPC Harvoni (sofosbuvir+ ledipasvir)</p>	<p>amiodaron + sofosbuvir icm ledipasvir</p>	<p>gevallen van ernstige bradycardie en hartblok zijn gemeld bij gebruik van Harvoni in combinatie met amiodaron, met of zonder andere middelen die de hartslag vertragen. Mechanisme niet vastgesteld.</p>	<p>1F</p>

<p>Brief fabrikanten. 11 mei 2015.  www.cbg-meb.nl/  NR/rdonlyres/847E40C1-32E9-4EC3-A714-114FD2936C7C/0/150511D  HPCHarvoniDaklinzaSovaldi.pdf.</p> <p>→ GIC: brief noemt AV-blokkade, itt EMA  GIC: daclatasvir is uit de handel.</p>	<p>amiodaron + sofosbuvir/daclatasvir</p>	<p>- 8 casus: ernstige bradycardie of AV-blokkade bij gebruik van amiodaron met sofosbuvir/ledipasvir (n=3), of met sofosbuvir icm daclatasvir (n=5)  - 1x fatale hartstilstand; 2x pacemaker implantatie  - event binnen 24 uur (n=6) of binnen de eerste 2-12 dagen (n=2) na start HCV behandeling  - heroptreden bradycardie bij herstart HCV-middel bij voortzetten amiodaron (n=2)  - heroptreden bradycardie bij herstart HCV-middel, 8 dagen na stoppen amioaron (n=1); dit was niet meer het geval bij herstart HCV-middel 8 weken na stoppen amiodaron</p> <p>Advies: vermijden. Als dit niet kan: nauwkeurige controle (→ GIC: van wat?), in het bijzonder tijdens de eerste weken van de behandeling. Bij verhoogd risico op bradycardie continu controle gedurende 48 uur na het starten van de combinatie in een geschikte klinische omgeving.  Patiënten die in de afgelopen paar maanden gestopt zijn met amiodaron en bij wie een behandeling met sofosbuvir/ledipasvir of met sofosbuvir+daclatasvir wordt gestart, dienen gecontroleerd te worden vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron (→ GIC: gedurende hoelang?).  Alle patiënten die de combinatie krijgen met of zonder andere geneesmiddelen die het hartritme verlagen dienen ook gewaarschuwd te worden voor de symptomen van bradycardie en AV-blokkade en dienen geadviseerd te worden om dringend medisch advies te zoeken als zij deze symptomen ervaren.</p>	<p>0F</p>
---	---	---	-----------

<p>EMA/258577/2015. 24 April 2015.  <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/04/WC500186152.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/04/WC500186152.pdf</a>.</p> <p>GIC: daclatasvir is uit de handel.</p>	<p>amiodaron + sofosbuvir/daclatasvir</p>	<p>8 casus van ernstige bradycardie of 'heart block', waarvan 1 fataal; bij 6 binnen 24 uur, bij 2 binnen 2-12 dagen na start HCV-middel.          Advies: vermijden. Als dit niet kan: monitor hartfunctie gedurende de eerste weken. En bovendien de eerste 48 uur in het ziekenhuis bij een hoog risico op bradyaritmie.</p> <p>GIC: vragen gesteld aan EMA.          Q 1: Waarom gaat het bij bullit #4 ineens over 'bradyaritmie', terwijl het verder overall over bradycardie gaat. A: Please note that this is the wording used in the warning in section 4.4 of the EU SmPC.          Bradycardia itself could be a physiological condition observed in athletes, while the term bradyarrhythmia encompasses bradycardia associated with arrhythmia and includes such as conditions sinus bradycardia, sinoatrial block, atrial standstill and atrioventricular heart block.          Q 2: can EMA be more specific about the period after stopping amiodarone? Waarom wordt bij bullit #5 geadviseerd te monitoren indien amiodaron de laatste maanden is gestaakt, terwijl volgens bullit #2 geen terugkeer is gezien 8 weken na staken amiodaron? A: Please note that it is not possible to be more precise due to the variability from patient to patient in the elimination time of amiodarone. Pharmacokinetically, amiodarone has a long elimination half-life (&gt; 50 days), is highly protein bound (&gt;96%), has an extensive volume of distribution (60 L/kg) and accumulates in both well perfused and adipose tissues. It forms an active metabolite, DEA, that is poorly characterized pharmacologically but is also widely distributed with a long residence time in the body (t1/2 ~36 days).          Q 3: How come that the FDA is more specific in the advice than EMA? A: Please note that we are unable to comment on the recommendations given by the FDA. Although there is cooperation between the two agencies, evaluations are carried out independently from each other and are done following the existing legislation in either the US or the European Union. Please also note that clinical management of patients may be different in different areas.          Q 4: How come that according to the FDA the DDI concerns only sofosbuvir, while EMA also mentions daclatasvir and ledipasvir? A: As mentioned previously, we are unable to comment on the recommendations issued by the FDA.          Q 5: How come that the EMA mentions 8 case reports and the FDA 9? A Please note that at the time of EMA's review in April 2015, EU authorities had been made aware of the above-mentioned 8 cases.</p>	<p>OF</p>
<p>FDA Drug Safety Communication.  <a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm</a>. Accessed April 2, 2015.          + Anoniem.. Med Lett Drugs Ther 2015;57:58.</p> <p><a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM439492.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM439492.pdf</a></p>	<p>amiodaron + sofosbuvir/daclatasvir</p>	<p>9 casus van ernstige bradycardie, waarvan 1 fataal; bij 6 binnen 24 uur, bij 3 binnen 2-12 dagen na start HCV-middel. Verder als bij EMA.          → GIC: FDA wijkt iets af van EMA.          FDA noemt 9 gevallen, de EMA 8.          FDA benoemt alleen sofosbuvir, EMA sofosbuvir icm ledipasvir of daclatasvir.          FDA spreekt uitsluitende van bradycardie, de EMA noemt naast bradycardie ook 'brady-arritmie'.          FDA is specifiek in advies, de hartfunctie moet gedurende ten minste de eerste 2 weken worden gemonitord.</p>	<p>OF</p>

Overig	Stof	Effect
SPC Sovaldi (sofosbuvir)	amiodaron + sofosbuvir icm daclatasvir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bij patiënten op sofosbuvir icm daclatasvir mag amiodaron uitsluitend worden gebruikt als andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of geCI zijn (dit omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn)</li> <li>- als amiodaron nodig is: nauwlettend controleren (GIC: wat?) bij start sofosbuvir icm daclatasvir; bij hoog risico op bradyaritmie: gedurende 48 uur continue controle in een passende klinische setting</li> <li>- geschikte monitoring bij staken amiodaron in de afgelopen maanden en bij start met sofosbuvir icm daclatasvir (vanwege lange halfwaardetijd amiodaron)</li> <li>- alle patiënten op deze combinatie waarschuwen voor de symptomen van bradycardie en hartblok en een arts raadplegen bij deze symptomen (GIC: welke?).</li> </ul> <p>Combinatie met amiodaron was niet nader onderzocht tijdens de klinische ontwikkeling van sofosbuvir in combinatie met direct werkende antivirale middelen (DAA's).</p>
SPC Harvoni (sofosbuvir+ ledipasvir)	amiodaron + sofosbuvir icm ledipasvir	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bij patiënten op Harvoni mag amiodaron uitsluitend worden gebruikt als andere antiaritmische behandelingen niet worden verdragen of geCI zijn (dit omdat de gevallen potentieel levensbedreigend zijn)</li> <li>- als amiodaron nodig is: nauwlettend controleren bij start Harvoni; bij hoog risico op bradyaritmie: gedurende 48 uur continue controle in een passende klinische setting</li> <li>- geschikte monitoring bij staken amiodaron in de afgelopen maanden en bij start met Harvoni (vanwege lange halfwaardetijd amiodaron)</li> <li>- alle patiënten op deze combinatie waarschuwen voor de symptomen van bradycardie en hartblok en een arts raadplegen bij deze symptomen.</li> </ul>
Brief fabrikanten. 11 mei 2015. www.cbg-meb.nl/ NR/rdonlyres/847E40C1-32E9-4EC3-A714-114FD2936C7C/0/150511DH PCHarvoniDaklinzaSovaldi.pdf.	amiodaron + sofosbuvir/ daclatasvir	Het mechanisme is niet vastgesteld en andere gevallen (met het gecombineerde gebruik van sofosbuvir met andere direct werkend antivirale (DAA) middelen dan daclatasvir of ledipasvir of gevallen zonder amiodaron) worden momenteel verder onderzocht.

### Opmerkingen

SPC Cordarone 16-6-2015: niet genoemd.

PubMed 24-8-2015: niets, behalve Renet 2015 en de MedLet.

WFG: patiënten op amiodaron zijn al cardiaal belast. Advies: amiodaron niet starten. Als het hepatitismiddel wordt gestart, heroverweeg het gebruik van amiodaron. Als de combinatie toch is aangewezen: monitor de amiodaronspiegel, zorg voor hartbewaking in een klinische omgeving. Gezien de complexiteit van de onderliggende ziektebeelden is overleg tussen cardioloog en hepatoloog gewenst. Patiënt niet vertellen over mogelijke symptomen. Na staken van amiodaron altijd de spiegel amiodaron meten alvorens het HCV-middel te starten. NB: bradycardie is fysiologisch; bradyaritmie is pathologisch.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	22 september 2015