

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

DABIGATRÁN (PRADAXA®): EN NUEVA ZELANDA SE INFORMA DE POSIBLE RIESGO DE GOTA O SÍNTOMAS SIMILARES

La agencia de seguridad de medicamentos de Nueva Zelanda, MEDSAFE, ha informado del riesgo de gota o de síntomas similares a gota en los pacientes tratados con dabigatrán (Pradaxa®). Adicionalmente, aconseja notificar todos los casos de sospechas de sintomatología de gota asociados al uso de dabigatrán (Pradaxa®).

Recientemente la agencia de seguridad de medicamentos de Nueva Zelanda, MEDSAFE ha informado¹ del posible riesgo de gota o de síntomas parecidos a la gota, con el uso de **dabigatrán (Pradaxa®)**.

El **dabigatrán etexilato (Pradaxa®)** es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el **dabigatrán etexilato** se absorbe rápidamente y se transforma en **dabigatrán** mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El **dabigatrán** es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma. Dado que la trombina (serin-proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El **dabigatrán** inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Dabigatrán se usa en condiciones tales como: prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad \geq 75 años; insuficiencia cardíaca (\geq Clase II escala NYHA); diabetes mellitus; hipertensión; en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

En septiembre de 2017, se recibió en el *Centre for Adverse Reactions Monitoring* (CARM) de Nueva Zelanda una notificación de empeoramiento de la gota después del tratamiento inicial con **dabigatrán**. El paciente experimentó un marcado aumento en los episodios de gota después de comenzar tratamiento con **dabigatrán** y mejoró después de interrumpir el tratamiento con **dabigatrán**, sin ninguna otra intervención.

La gota no es un efecto adverso conocido de **dabigatrán** y no está incluido en la ficha técnica. Se realizó una búsqueda en VigiBase, la base de datos mundial de la OMS, de otros casos individuales de seguridad (ICSR, de sus siglas en inglés), en diciembre de 2017, y se identificaron 71 notificaciones del todo el mundo, con gota o síntomas de gota, sospechosos de estar asociados con el uso de **dabigatrán (Pradaxa®)**.

MEDSAFE está incluyendo en los programas de seguimiento de estos medicamentos este problema de seguridad para obtener más información sobre estas posibles reacciones adversas. Además, la agencia neozelandesa MEDSAFE solicita la notificación de casos de gota o síntomas de gota a los pacientes que toman **dabigatrán (Pradaxa®)**.

Referencias

1. MEDSAFE. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Dabigatrán and gout or gout-like symptoms. Safety Info. Early Warning System - Monitoring Communication, 31 January 2018. Disponible en la web: <http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/2018/DabigatránAndGout.asp> (consultado 03 julio 2018).

ANTI-HISTAMÍNICOS SEDANTES DE PRIMERA GENERACIÓN EN FORMULACIONES ORALES LÍQUIDAS: CONTRAINDICADO SU USO EN AUSTRALIA EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS

La agencia australiana de medicamentos, Therapeutic Goods Administration (TGA), ha informado de las medidas estrictas para evitar el uso en niños menores de 2 años de los antihistamínicos de primera generación (p.ej., prometazina). El motivo han sido los casos mortales por depresión respiratoria en niños menores de 2 años, debido al riesgo potencial de depresión respiratoria, que puede ser mortal.

La agencia de medicamentos de Australia, *Therapeutics Goods Agency* (TGA) ha informado¹ de los casos mortales por depresión respiratoria en niños menores de 2 años.

La TGA junto con los laboratorios titulares de los medicamentos correspondientes ha planeado elaborar medidas para fortalecer las advertencias en la información del producto (PI, o ficha técnica) y la información para el consumidor (CMI, o prospecto) para los medicamentos orales con antihistamínicos de primera generación, para enfatizar que no deberían ser utilizados en niños menores de dos años, debido al riesgo potencial de depresión respiratoria grave. Además, la TGA propondrá incluir una advertencia obligatoria en el etiquetado de estos medicamentos, que no necesitan receta médica (son OTC, *over-the-counter*) en formulaciones líquidas orales con antihistamínicos sedantes, conocidos como de primera generación, sobre la contraindicación de uso en niños menores de dos años.

Recientemente, la TGA ha revisado un caso mortal de depresión respiratoria en un bebé de 74 días, que fue tratado con un medicamento OTC líquido oral con **prometazina**. Aunque la muerte del bebé no se llegó a atribuir al

uso de la **prometazina**, se constató una gran preocupación sobre su seguridad.

Se revisaron los casos reunidos en la base de datos de la TGA de notificaciones de sospechas de reacciones adversas (RAM). Hasta el 15 de noviembre de 2017, se identificaron 45 notificaciones de sospechas de RAM en niños menores de dos años, en los que se describe como único fármaco sospechoso a un medicamento antihistamínico sedante oral de primera generación. Estas notificaciones constatan una gama de efectos adversos, incluyendo reacciones de hipersensibilidad, agitación, movimientos anormales, vómitos y diarrea.

■ RECOMENDACIONES

La TGA reforzará las advertencias para contraindicar el uso en niños menores de 2 años de los medicamentos OTC con antihistamínicos sedantes orales de primera generación. El riesgo de depresión respiratoria en bebés también se aplica a otros antihistamínicos OTC sedantes orales de primera generación como: **prometazina, bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, difenhidramina, doxilamina, feniramina, alimemazina (trimeprazina), triprolidina.**

Los medicamentos con antihistamínicos orales líquidos de primera generación que existen en España están contraindicados en niños menores de 2 años. En la **Tabla 1** se describen algunos de los medicamentos disponibles, en formulaciones líquidas con estos antihistamínicos.

Referencias

1. **Therapeutic Goods Administration.** First-generation oral sedating antihistamines – use in children. Medicines Safety Update 2018; 9 (1): 1-2. Disponible en la web: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicines-safety-update-volume-9-number-1-february-march-2018.pdf> (consultado 3 julio 2018).

TABLA 1. MEDICAMENTOS AUTORIZADOS EN ESPAÑA CON ANTIHISTAMÍNICOS SEDANTES DE PRIMERA GENERACIÓN, EN FORMULACIONES ORALES LÍQUIDAS

Antihistamínico	Medicamento (*como monofármaco)
Prometazina	Actithiol® Mucolítico Antihistamínico solución oral
	Psico Soma® líquido
Alimemazina	*Variargil® gotas
Bromfeniramina	Ilvico® granulado para solución oral
Clorfeniramina	[varias marcas medicamentos en combinaciones fijas]
Dexclorfeniramina	*Polaramine® jarabe
Difenhidramina	[varias marcas medicamentos en combinaciones fijas]
	*Soñodor® Difenhidramina comprimidos
Doxilamina	[varias marcas medicamentos en combinaciones fijas]
	*Soñodor® Doxilamina polvo oral
Triprolidina	Iniston® Antitusivo y Descongestivo jarabe (con pseudoefedrina y dextrometorfano)
	Iniston® Expectorante y Descongestivo jarabe (con pseudoefedrina y guifenesina)

DARUNAVIR (PREZISTA®) O CON COBICISTAT [▼ PEZOLSTA® (DARUNAVIR + COBICISTAT); ▼ SYMTUZA® (DARUNAVIR + COBICISTAT + EMTRICITABINA + TENOFOVIR-ALAFENAMIDA)]: INCREMENTO DEL RIESGO DE FRACASO DEL TRATAMIENTO Y DE TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN VIH DE MADRE A HIJO DURANTE EL EMBARAZO

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado a través de la comunicación directa a los profesionales de salud (DHPC) de los riesgos identificados y la nueva información de seguridad en relación con la combinación de darunavir con cobicistat, con las recomendaciones siguientes: durante el embarazo no se debe iniciar tratamiento con darunavir/cobicistat y a las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con dicha combinación farmacológica se les deberá cambiar a un régimen terapéutico alternativo (por ejemplo, darunavir/ritonavir).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha recomendado a los laboratorios titulares de autorización de medicamentos con **darunavir/cobicistat**, el envío de una Carta¹ (DHPC, *Direct Healthcare Professional Communication*) a los profesionales sanitarios informando de nuevos riesgos identificados.

Los datos farmacocinéticos procedentes del estudio de Fase 3b TMC114HIV3015 en 6 mujeres embarazadas han mostrado que la exposición media (AUC) a **darunavir** administrado junto al potenciador **cobicistat** fue del 56% y 50% menor durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, respectivamente, en comparación con el periodo comprendido entre las semanas 6 y 12 del postparto.

Los valores medios de la C_{min} de **darunavir** fueron aproximadamente un 90% más bajos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el posparto.

La exposición a **cobicistat** fue del 63% y 49% menor durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, respectivamente, en comparación con el posparto. La baja exposición a **darunavir** puede asociarse a un incremento del riesgo de fracaso del tratamiento y consecuentemente a un incremento del riesgo de transmisión del VIH-1 al niño. Por lo tanto, no se debe iniciar tratamiento con **darunavir/cobicistat** durante el embarazo y a las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con esta combinación farmacológica se les deberá cambiar a un régimen alternativo.

En base a esta información, se actualizará la información del producto para **Prezista®**, **Rezolsta®** y **Symtuza®**.

■ RECOMENDACIONES

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) han comunicado a través de esta DHPC

la siguiente información de seguridad en relación con la combinación **darunavir/cobicistat**:

- El análisis de los datos farmacocinéticos procedentes de un estudio han mostrado niveles bajos de exposición a **darunavir** y **cobicistat** durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.
- La baja exposición a **darunavir** puede asociarse a un incremento del riesgo de fracaso terapéutico y consecuentemente a un incremento del riesgo de transmisión del VIH de madre a hijo.
- Por lo tanto:
 - Durante el embarazo no se debe iniciar tratamiento con **darunavir/cobicistat**.

- A las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con dicha combinación farmacológica se les deberá cambiar a un régimen terapéutico alternativo (p.ej., **darunavir/ritonavir**).

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Darunavir/ cobicistat: incremento del riesgo de fracaso del tratamiento y de transmisión de la infección VIH de madre a hijo durante el embarazo. Carta de seguridad para Profesionales sanitarios, 22 junio 2018. Disponible en la web: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilancia-Doc/2018/DHPC-VIH-Prezista-22-Junio-18.pdf> (consultado 03 julio 2018).

IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM 'graves'** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM 'inesperadas'** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **'seguimiento adicional'** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea
 - las que sean consecuencia de **'errores de medicación'**, que ocasionen daño en el paciente,
 - las originadas por **'interacciones'** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

MÉTODO ELECTRÓNICO: desde el 15 de enero de 2013 se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> **"CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos"**, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.