

070/CNFV/DFV/DNFD

30 de septiembre de 2019

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: LIC. ELVIA C. LAU

Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (RIVAROXABAN, DABIGATRAN ETEXILATO, EDOXABAN, APIXIBAN): NO RECOMENDADOS EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y ANTECEDENTES DE TROMBOSIS.

EL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) ha emitido una información de seguridad relacionada a los resultados de un estudio que indican que la administración de rivaroxaban incrementa el riesgo de eventos tromboticos en pacientes con Síndrome Antifosfolípido (SAF) y antecedentes de trombosis; riesgo que también podría estar aumentado con el uso de otros anticoagulantes orales directos (ACOD) en pacientes con SAF y antecedentes personales de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es una enfermedad autoinmunitaria en la que los pacientes tienen anticuerpos contra las proteínas de unión a fosfolípidos. Pueden ocurrir trombos venosos o arteriales. La fisiopatología no se conoce con precisión. El diagnóstico se realiza con pruebas sanguíneas. La anticoagulación se utiliza para la prevención y el tratamiento¹.

En septiembre de 2018 se publicaron los resultados del estudio de **Pengo et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk with antiphospholipid syndrome. Blood.2018**, estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto, cuyo objetivo principal era de evaluar el riesgo de trombosis (arterial o venosa), sangrado mayor y muerte de causa vascular de rivaroxaban frente a warfarina, en pacientes con Síndrome Antifosfolípido (SAF) con antecedentes de trombosis y resultados positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína).

Tras el reclutamiento de 120 pacientes (59 en el grupo de rivaroxaban y 61 en el de warfarina) y una media de seguimiento de 569 días, el estudio se interrumpió prematuramente al observarse un exceso, fundamentalmente de eventos tromboembólicos, entre los pacientes que recibían rivaroxaban.

En concreto, se produjeron acontecimientos tromboembólicos en 7 pacientes (12%) tratados con rivaroxaban (4 ictus isquémicos y 3 infartos de miocardio), mientras que no se identificaron acontecimientos tromboembólicos entre los pacientes que recibían warfarina.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) tras evaluar los resultados de este estudio y revisar la información disponible, recomienda no utilizar ACOD en la prevención de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con SAF y antecedentes personales de trombosis.

Para apixaban, edoxaban y dabigatran etexilato los datos disponibles son más limitados ya que no se han completado ensayos clínicos en pacientes con SAF, no obstante se considera que podría tratarse de un efecto de clase por lo que las consideraciones realizadas para rivaroxaban son extensibles al resto de ACOD.

Recomendaciones para los Profesionales de la Salud.

- ✓ En pacientes con SAF y antecedentes personales de trombosis, el uso de ACOD en comparación con el uso de antagonistas de la vitamina K, puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos.
- ✓ No se recomienda la administración de rivaroxaban, apixaban, edoxaban o dabigatran etexilato en pacientes con SAF que tengan antecedentes de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardioplipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína).
- ✓ En aquellos pacientes con SAF (especialmente si son positivos a los tres anticuerpos citados), que estén tomando rivaroxaban, apixaban, edoxaban, o dabigatran etexilato para la prevención de acontecimientos tromboembólicos, deberá evaluarse la conveniencia de cambiar a un antagonista de la vitamina K.

Situación en Panamá.

En Panamá se tiene registrado tres productos pertenecientes al grupo de anticoagulantes de acción directa, siendo estos: rivaroxaban (Xarelto®), dabigatrán (Pradaxa®) y Apixabán (Eliquis®).

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado catorce (14) notas de seguridad de fármacos pertenecientes a la familia de los anticoagulantes de acción directa (ACOD), mencionados a continuación:

Rivaroxaban

- ✓ Aumento de la mortalidad por todas las causas, eventos tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes después del reemplazo valvular aórtico transcatóter (2019).
- ✓ Retiro voluntario del lote BXHHDR1 del producto Xarelto 20 mg comprimidos con película (2017).
- ✓ Riesgo de trombocitopenia (2016)
- ✓ Resumen de revisión de seguridad de Xarelto relacionado a lesiones hepáticas (2015)

Dabigatran

- ✓ Posible riesgo de gota o síntomas parecidos (2018).
- ✓ Nota Informativa No. 029/CNFV/DFV/DNFD Riesgo de insuficiencia hepática aguda, trastorno de la función hepática e ictericia (2018).
- ✓ Interacción fármaco-fármaco: Dabigatrán y Dronedarona o Amiodarona. Riesgo de hemorragia (2015).
- ✓ Estudio de la FDA de pacientes de medicare que encontró menor riesgo de derrame cerebral y muerte con dabigatran en comparación con warfarina (2014).
- ✓ Nota Informativa No. 099/CNFV/DFV/DNFD Información para los profesionales de la Salud (Pradaxa): contraindicación a pacientes con prótesis valvulares cardíacas (2013).

Apixaban

- ✓ Nota Informativa No. 0114/CNFV/DFV/DNFD Retiro voluntario del lote HN0063 del producto Eliquis (Apixaban) 5 mg tab (2017).
- ✓ Nota Informativa No. 058/CNFV/DFV/DNFD Riesgo de trastorno de función hepática con Apixaban (2017).
- ✓ Nota Informativa No. 068/CNFV/DFV/DNFD Riesgo de enfermedad pulmonar intersticial con Apixaban (2015)

Anticoagulantes orales

- ✓ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) comienza la revisión de un estudio sobre el riesgo de sangrado con anticoagulantes orales directos (2019)
- ✓ Nuevos anticoagulantes orales Apixaban, Dabigatrán y Rivaroxaban: Riesgo de hemorragias graves (2013).

Acciones a Ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

- Solicitar a los laboratorios fabricante de anticoagulantes orales directos (rivaroxaban, apixaban, edoxaban y dabigatran) la actualización de la sección de advertencias y precauciones para incluir la no utilización de estos medicamentos para la prevención de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con Síndrome Antifosfolípido y antecedentes personales de trombosis.
- La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia continuará monitoreando resultados de estudios e información de seguridad que emitan Las Agencias Reguladoras relacionadas con anticoagulantes de acción directa en el que se identifique algún nuevo riesgo para la salud.
- Comunicar esta información de seguridad en la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:

- **Seguir las recomendaciones emitidas en la nota de seguridad relacionada al uso de anticoagulantes de acción directa en pacientes con Síndrome Antifosfolípido y antecedente de trombosis.**
- **Mantener la vigilancia de los pacientes que estén bajo tratamiento con anticoagulantes de acción directa.**
- **Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.**

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud.

El objetivo de esta nota informativa 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. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. J. Moake MD. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Manual MSD. [en línea] < <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematología-y-oncología/trastornos-trombóticos/síndrome-de-anticuerpos-antifosfolípidos-saf> > [consulta: 27/09/2019].
2. Agencia Española de Medicamentos (AEMPS), [en línea] < https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-8-2019-anticoagulantes-orales.pdf > [consulta 26/09/2019].
3. Agencia Reguladora de Medicamentos y productos sanitarios del Reino Unido (MHRA) < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-increased-risk-of-recurrent-thrombotic-events-in-patients-with-antiphospholipid-syndrome> > [consulta 26/09/2019].

-----última línea-----FN