

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

BROMHEXINA Y AMBROXOL: RIESGO REDUCIDO DE OCASIONAR REACCIONES DÉRMICAS GRAVES

En la Unión Europea, se han revisado los datos de farmacovigilancia de los medicamentos con bromhexina y con ambroxol en cuanto a efectos adversos dérmicos graves. Si bien el riesgo existente es reducido, deben de incluirse recomendaciones e informaciones a este respecto en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que los contengan, tanto como monofármacos, como en combinaciones con otros principios activos, en antitusígenos, en anticatarrales, en antígrípales, etc, para tratamiento sintomático de procesos respiratorios que cursan con tos y expectoración.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) ha llevado a cabo una evaluación de los datos sobre casos de reacciones dérmicas graves asociadas al uso de dos mucolíticos relacionados, la **bromhexina** y el **ambroxol**. La EMA ha publicado¹ los acuerdos tomados al respecto, a la espera de la ratificación de la Comisión Europea y su publicación en el Diario Oficial de la Unión Europea, como se lleva a cabo con todos los procedimientos de revisión o arbitrajes (*referrals*) que se discuten y evalúan en el PRAC.

El PRAC ha completado una revisión de los medicamentos que contienen ambroxol o bromhexina, motivado por la preocupación por el riesgo de reacciones alérgicas y cutáneas graves con estos medicamentos, que son ampliamente utilizados como expectorantes (para ayudar a limpiar la mucosidad de las vías respiratorias).

El comité PRAC considera que el riesgo de reacciones alérgicas es pequeño, pero ha recomendado que las fichas técnicas de estos medicamentos deban ser actualizadas con más información sobre las reacciones alérgicas graves, y que las reacciones graves en la piel deben ser incorporadas como efectos secundarios. Las reacciones graves alérgicas y cutáneas incluyen condiciones tales como el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, de difícil manejo con grave riesgo para el paciente.

La revisión de **ambroxol** y **bromhexina** se inició el 4 de abril de 2014 a petición de la agencia de medicamentos de Bélgica (AFMPS), en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, tras los informes de reacciones alérgicas y cutáneas con **ambroxol**. Varios casos de reacciones cutáneas y alérgicas graves, posiblemente asociadas a **ambroxol** también fueron identificados a partir de la literatura médica. La revisión también cubre los medicamentos que contienen **bromhexina**, ya que la **bromhexina** se convierte principalmente en **ambroxol** en el cuerpo, su metabolito activo. Además, hubo algunas notificaciones que relacionan el uso de **bromhexina** con reacciones alérgicas.

El PRAC evaluó los datos disponibles y todos los informes de reacciones alérgicas graves y cutáneas con **ambroxol** y **bromhexina**. El PRAC confirmó el riesgo ya conocido de reacciones alérgicas, que sigue siendo pequeño. Sobre la base de estas conclusiones, el PRAC recomendó añadir el riesgo de reacciones graves alérgicas o cutáneas en la información del producto, junto con la recomendación de interrumpir el tratamiento inmediatamente si se presentan síntomas de este tipo de reacciones graves cutáneas.

La recomendación del PRAC se ha revisado por el Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y Procedimientos Descentralizados de los Medicamentos de uso Humano (CMDh, por sus siglas en inglés), que la ha adoptado¹ como posición final. La decisión final se publicará por parte de la Comisión Europea. El CMDh es un órgano regulador en el que están representados los Estados miembros de la UE, y es responsable de garantizar las normas de seguridad armonizadas para los medicamentos autorizados por los procedimientos nacionales de toda la UE. En el caso de medicamentos de registro centralizado, las recomendaciones del PRAC deben rendirse por el CHMP, en lugar del CMDh.

Los medicamentos con **ambroxol** y **bromhexina** se utilizan principalmente por vía oral como expectorantes para ayudar a que el moco sea más fluido y por lo tanto más fácil de ser limpiado en los pacientes con enfermedades pulmonares o de vías respiratorias de corta o larga duración.

En el caso del **ambroxol**, también hay disponibles formulaciones de pastillas para aliviar el dolor de garganta. En presentaciones parenterales, el **ambroxol** se utiliza también en los bebés prematuros y recién nacidos para tratar el síndrome de dificultad respiratoria, una enfermedad en la que los pulmones del bebé son demasiado inmaduros para que el bebé pueda respirar correctamente. Algunas de estas formulaciones inyectables también se utilizan para aumentar el desarrollo del pulmón antes del nacimiento. Las formulaciones inyectables también se utilizan para prevenir y tratar las complicaciones pulmonares después de la cirugía.

Los medicamentos con **ambroxol** como expectorante se comercializan como productos monofármacos o como productos de combinación fija con varios otros ingredientes activos. La mayoría de estos medicamentos están disponibles sin receta o como publicitarios, los EFP (también conocidos como OTC en otros países), mientras que algunos son medicamentos sujetos a receta médica, dependiendo de la indicación terapéutica y la vía de administración del tratamiento (p.ej., los inyectables).

Estos medicamentos están autorizados por los procedimientos nacionales de registro en los siguientes países: Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Eslovaquia, Eslovenia, España y Suecia.

■ RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

Dado lo anteriormente expuesto se hacen las siguientes recomendaciones dirigidas a los pacientes:

- Existe un riesgo pequeño de reacciones alérgicas y de la piel con **ambroxol** y **bromhexina** utilizados como expectorantes para eliminar la mucosidad en las vías respiratorias.
- Si experimenta reacciones alérgicas o de la piel, como inflamaciones de la piel o sarpullido, interrumpa el tratamiento de inmediato y comuníquese con su médico.
- Si usted está tomando **ambroxol** o **bromhexina** y tiene alguna pregunta o preocupación hable con su médico o farmacéutico.

■ RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Igualmente estas son las recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- Las reacciones anafilácticas graves y reacciones adversas cutáneas, incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidémica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda, se han reportado en pacientes que reciben **ambroxol**.
- Como **ambroxol** es un metabolito de la **bromhexina**, el riesgo de reacciones cutáneas anafilácticas severas y se considera que también se aplique a la **bromhexina**.
- El riesgo de reacciones anafilácticas y cutáneas graves con **ambroxol** o **bromhexina** es baja. Las frecuencias de estos efectos secundarios son desconocidos.
- Aconseje a sus pacientes que deben suspender el tratamiento inmediatamente si se presentan síntomas de erupción cutánea progresiva.

Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Ambroxol and bromhexine expectorants: safety information to be updated. Press Release, 27 febrero 2015. Disponible en la web: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/02/news_detail_002276.jsp&mid=WC0b01ac058001d126 (consultado 6 marzo 2015).

HIDROXIZINA (ATARAX®): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO PARA MINIMIZAR SU RIESGO ARRITMOGÉNICO

En la Unión Europea se ha recomendado informar tras la revisión de los datos disponibles sobre el riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y de torsade de pointes, asociado al uso de hidroxizina (Atarax®), se han introducido nuevas restricciones de uso con objeto de reducir este riesgo en los pacientes en tratamiento: El uso de hidroxizina está contraindicado en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido o con factores de riesgo predisponentes para la prolongación

del mismo; asimismo, no se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada. Se deberá administrar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias no deberán superar los 100 mg/día en adultos, y los 2 mg/kg/día en niños de hasta 40 kg de peso.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de la revisión llevada a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) sobre los datos reunidos de seguridad de los medicamentos con **hidroxizina** (Atarax®).

La **hidroxizina** es un antihistamílico de primera generación cuyas indicaciones autorizadas en España son el tratamiento sintomático de la ansiedad, el prurito y la urticaria, y como pre-medicación anestésica. También existe el medicamento **Dolodens® grageas**, en combinación con propifenazona y codeína.

El riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) y de arritmia ventricular (*torsade de pointes*) asociados al uso de hidroxizina es conocido y aparece descrito en la ficha técnica y prospecto. Con el objeto de caracterizar mejor dicho riesgo y valorar, entre otros aspectos, la conveniencia de la puesta en marcha de medidas adicionales, el comité europeo PRAC en el seno de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) ha evaluado los datos disponibles hasta la fecha. Adicionalmente se ha recabado asesoramiento por parte del Comité Pediátrico y del Grupo de expertos en Geriatría de la EMA.

Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Se confirma que **hidroxizina** aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG y la aparición de arritmias cardíacas (*torsade de pointes*). Este efecto parece estar mediado por el bloqueo que el fármaco ejerce sobre los canales del denominado “*human ether-a go-go related gene (hERG)*”.
- El riesgo arritmogénico de la **hidroxizina** es mayor conforme mayor es la duración del tratamiento.
- El bloqueo de los canales del *hERG* parece depender de la concentración de **hidroxizina**, por lo que es importante utilizar **hidroxizina** a la menor dosis eficaz para el paciente. Por este mismo motivo también se recomienda reducir la dosis máxima diaria del medicamento.
- Los pacientes con factores que predisponen a la prolongación del intervalo QT, así como aquellos en tratamiento con medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de **hidroxizina** presentan mayor riesgo de arritmias.

■ RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta las medidas propuestas por el PRAC, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda lo siguiente:

- Se contraindica el uso de **hidroxizina** en pacientes con:
 - Prolongación del intervalo QT congénito o adquirido.

- Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT del ECG (por ej., enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipopotasemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o *torsade de pointes*).
- No se recomienda utilizar **hidroxizina** en pacientes de edad avanzada dada la menor tasa de eliminación del fármaco y el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas debidas fundamentalmente a los efectos anticolinérgicos. Si a pesar de ello se utilizase, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.
- Deberá tenerse especial precaución cuando se administre **hidroxizina** junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipopotasemia y/o bradicardia.
- En todo caso se deberá administrar la menor dosis de **hidroxizina** que resulte eficaz y durante el menor

tiempo posible. Las dosis máximas diarias deberán ser las siguientes:

- En adultos: 100 mg/día
- En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/día

Se deberá indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si durante el tratamiento con **hidroxizina** experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que la decisión final difiera sustancialmente de las recomendaciones anteriormente expuestas.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Hidroxizina (Atarax[®]): nuevas restricciones de uso para minimizar su riesgo arritmogénico. Nota Informativa MUH (FV) 2/2015, de 13 de febrero de 2015. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_02-hidroxizina.htm (consultado 6 marzo 2015).

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.

¿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 médicalemente importantes y las trasmisiones 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, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del "Triángulo negro": <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- 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**.

NUEVO MÉTODO: 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 online 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.