

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurga@aemps.es

INTERACCIÓN ENTRE CLINDAMICINA Y ANTICOAGULANTES ORALES: POSIBLE INCREMENTO DE HEMORRAGIAS

Tras la evaluación de la señal detectada sobre interacción entre clindamicina y anticoagulantes, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido que “Debe tenerse presente la posible interacción entre el antibiótico clindamicina (*Dalacin®* y EFG) y los anticoagulantes orales, como warfarina (*Aldocumar®*) y acenocumarol (*Sintrom®*) que puede tener como resultado cuadros hemorrágicos”.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la evaluación de la señal de seguridad por interacción grave entre el uso de **clindamicina** en pacientes anticoagulados.

Clindamicina (*Dalacin®* y EFG) es un antibiótico del grupo de las lincosamidas utilizada para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias Gram positivas y negativas susceptibles.

El PRAC europeo ha evaluado una señal de seguridad en relación con la posible interacción de clindamicina con **warfarina** (*Aldocumar®*). Con este motivo ha revisado la información procedente de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas, la procedente de la literatura científica y la aportada por el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) del medicamento innovador, a quien se le solicitó que presentara todos los datos disponibles en relación con la posible interacción de clindamicina, no solo con **warfarina** (*Aldocumar®* comprimidos de 1 mg, 3 mg, 5 mg y 10 mg), sino también con otros antagonistas de la vitamina K como es el caso del **acenocumarol** (*Sintrom®* comprimidos de 1 mg y 4 mg), la fluindiona, fenprocumona y otros.

El resultado de la evaluación de la información disponible ha concluido que se puede presentar un incremento de las pruebas de coagulación (INR) y/o hemorragia cuando se utilizan simultáneamente **clindamicina** y anticoagulantes antagonistas de la vitamina K como **warfarina** (*Aldocumar®*) y **acenocumarol** (*Sintrom®*) en España.

Por esta razón, se actualizarán con esta información las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos de administración sistémica que contienen clindamicina. Actualmente en la ficha técnica y prospecto de otros antibióticos y antiinfecciosos, así como en la de **acenocumarol y warfarina** se incluye la posible interacción. Datos limitados procedentes de la literatura científica sugieren que el incremento en el INR puede ser algo mayor con clindamicina respecto a otros antibióticos de amplio espectro.

Parecen existir dos posibles mecanismos capaces de explicar el efecto de la clindamicina sobre este parámetro de coagulación. Con respecto a ellos, la acción que ejerce la clin-

damicina sobre la flora intestinal y en consecuencia sobre la síntesis y absorción de la vitamina K parece que podría tener un impacto mucho mayor que cualquier posible interacción farmacocinética entre la clindamicina y el enantiómetro R de la warfarina.

■ RECOMENDACIONES:

En consecuencia tras esta revisión se recomienda a los profesionales sanitarios monitorizar más frecuentemente el INR durante el uso de **clindamicina** por vía sistémica, oral o parenteral (*Dalacin®* y EFG) en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K como **warfarina** (*Aldocumar®*) y **acenocumarol** (*Sintrom®*) en España.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Interacción entre clindamicina y antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol): posible incremento del International Normalized Ratio (INR). Boletín mensual de la AEMPS, del mes de abril. 22 de mayo de 2014. <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2014/abril/boletin-abril.htm#otrosSeg> (consultado 02 junio 2014).

SIMVASTATINA: RIESGO DE MIOPATÍA Y RABDOMIÓLISIS CON DOSIS ALTAS

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido tras la evaluación de la señal detectada con el uso de simvastatina con dosis altas. Un determinado polimorfismo puede ser la causa de un incremento en los niveles plasmáticos de simvastatina y como consecuencia un mayor riesgo de miopatía y rhabdomiólisis, pasando del 1% al 15% de los pacientes. Los laboratorios titulares de los medicamentos con simvastatina modificarán la ficha técnica indicando este riesgo en las secciones de precauciones y en la de propiedades farmacocinéticas.

La Agencia Europea de medicamentos (EMA) ha informado¹ de los acuerdos del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) celebrado en abril 2014, en relación a una señal de seguridad sobre riesgo de miopatía y rhabdomiólisis asociados al uso de simvastatina.

El polimorfismo genético SLCO1B1*5 aumenta el riesgo de miopatía, debido al aumento de los niveles plasmáticos de simvastatina. El SLCO1B1*5 se produce en aproximadamente el 15-18 % de los europeos y se encuentra en alrededor del 45 % de los casos de miopatía asociados a con simvastatina en el estudio SEARCH, y representaron el 50-60 % de los casos de miopatía identificados en los ensayos clínicos SEARCH y HPS. La detección de SLCO1B1*5 no está establecido en la práctica clínica habitual, pero puede ser llevado a cabo en algunos centros especializados.

Teniendo en cuenta el aumento del riesgo de miopatía que se produce con los portadores del gen *SLCO1B1* alelo c.521T>C, es conveniente incluir información sobre esta subpoblación genética en la ficha técnica (o SmPC, en inglés) de los medicamentos con simvastatina como un factor de riesgo para miopatía y también poner de relieve la importancia de considerar el impacto del genotipo *SLCO1B1* y, en particular, la presencia del alelo C, como parte de una evaluación individual del beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg de simvastatina, cuando la determinación del genotipo esté disponible o el genotipo del paciente ya se conozca.

Los laboratorios titulares de la comercialización (TAC) de los medicamentos que contienen simvastatina deben presentar una variación dentro de los dos meses a las agencias nacionales correspondientes para incluir el siguiente texto en la ficha técnica (nuevo texto en cursiva):

En la **Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** se incluirá un párrafo subtitulado **Disminución de la función de las proteínas de transporte** con este texto:

"Una disminución de la función de las proteínas hepáticas de transporte OATP puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina y aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis. La función reducida puede ocurrir como resultado de la inhibición a través de la interacción de medicamentos (por ejemplo, ciclosporina) o en pacientes que son portadores del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

Los pacientes portadores del alelo (c.521T>C) del gen SLCO1B1 que codifica una proteína OATP1B1 menos activa, tienen un aumento de la exposición sistémica de simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. El riesgo de altas dosis (80 mg) de simvastatina relacionados con miopatía es de aproximadamente el 1 % en general, sin pruebas genéticas. Sobre la base de los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo homocigoto C (también llamados CC) tratados con 80 mg tienen un 15% de riesgo de miopatía en un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo heterocigoto C (CT) es del 1,5%.

El riesgo correspondiente es de 0,3 % en los pacientes que tienen el genotipo más común (TT) (ver sección 5.2).

En el caso de que esté disponible, el genotipado de la presencia del alelo C debe ser considerado como parte de la evaluación del beneficio-riesgo antes de prescribir 80 mg de simvastatina para los pacientes individuales y las dosis altas deben evitarse en los que se encuentren como portadores del genotipo CC. Sin embargo, la ausencia de este gen en el genotipado no excluye que la miopatía todavía pueda ocurrir."

En la **Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas** se incluirá en el epígrafe **Eliminación** el texto: "La simvastatina se absorbe activamente en los hepatocitos por el transportador OATP1B1." Y en el epígrafe **Poblaciones especiales** el texto siguiente:

"Los portadores del alelo c.521T>C del gen SLCO1B1 tienen una inferior actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) del principal metabolito activo, simvastatina ácida es de 120% en los portadores heterocigotos (CT) del alelo C y del 221 % en portadores homocigotos (CC) en relación a la de los pacientes que tienen el genotipo más común (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea. En

pacientes con polimorfismo SLCO1B1 hay un riesgo de aumento de la exposición de la simvastatina, que puede conducir a un aumento del riesgo de rhabdomiolisis (ver sección 4.4).

Referencias

1. European Medicines Agency. Simvastatin–Risk of myopathy and rhabdomyolysis associated with high doses. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 7-10 April 2014. EMA/PRAC/ 229812/2014, EMA 25 April 2014. Disponible en la web: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500165809.pdf (consultado 02 junio 2014).

CLOBAZAM: RIESGO DE REACCIONES DÉRMICAS GRAVES

La FDA de los EE.UU. advierte que clobazam (*Noiafren®*) puede causar infrecuentemente reacciones dérmicas graves, del tipo de síndromes de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica que pueden ocasionar daños permanentes, incluso resultar mortales.

Recientemente la FDA de los EE.UU. ha informado¹ de recomendaciones y advertencias respecto a **clobazam (*Noiafren®*)** por el riesgo de ocasionar reacciones dérmicas graves aunque con muy baja frecuencia. El problema es la gravedad de estas reacciones no su incidencia. Son reacciones del tipo de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de necrolisis epidérmica tóxica (NET) que en algunos casos pueden ser mortales. Estas reacciones cutáneas pueden ocurrir en cualquier momento durante tratamiento con **clobazam**. Sin embargo, la probabilidad de reacciones cutáneas es mayor durante las primeras 8 semanas de tratamiento o cuando el fármaco se interrumpe y luego se volvió a comenzar. Todos los casos de SSJ y NET en la serie de casos de la FDA de EE.UU. han dado como resultado la hospitalización del paciente, uno de los casos resultó en ceguera, y uno caso resultó mortal. La información del medicamento **clobazam** ha sido revisada para añadir información sobre el riesgo de reacciones dérmicas grave en la sección de Advertencias y de Precauciones y para la Guía del Medicamento (*Medication Guide*, en los EE.UU.).

El **clobazam (*Noiafren®*)** es un medicamento del grupo de las benzodiacepinas, ansiolítico, indicado en estados de ansiedad agudos y crónicos que pueden manifestarse especialmente en forma de ansiedad, tensión, inquietud interna, excitación, irritabilidad, alteraciones del sueño de tipo emocional, trastornos psico-vegetativos y psicosomáticos, (como por ejemplo los que se localizan en el tracto gastrointestinal o en el sistema cardiocirculatorio), así como alteraciones del humor. En caso de trastornos psico-vegetativos y psicosomáticos, el médico deberá descartar la posible existencia de una causa orgánica. También en cuadros de ansiedad durante neurosis graves, ansiedad que acompaña a los estados depresivos (en asociación con un tratamiento antidepresivo), o a las psicosis (asociado a neurolépticos), así como en las curas de desintoxicación etílica y en el predelirium. Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante. También está indicado su utilización en combinación con

otros medicamentos para tratar las convulsiones asociadas con una forma grave de epilepsia denominada síndrome de Lennox- Gastaut.

■ RECOMENDACIONES:

- En la información propuesta por la FDA se recomienda:
- Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados de los signos o síntomas de SSJ y/o de NET, especialmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento o cuando se reinstaure la terapia de nuevo, una vez interrumpido.
 - Los profesionales sanitarios deben suspender su uso y considerar una terapia alternativa al primer signo de erupción, a menos que no esté claramente relacionada con los medicamentos.
 - También se recomienda a los pacientes consultar inmediatamente en urgencias médicas si detectan el desarro-

llo de un sarpullido, erupción, ampollas o descamación de la piel, llagas en la boca, o urticaria. Los pacientes no deben dejar de tomar **clobazam (Noiafren®)** sin antes consultar a sus profesionales sanitarios.

En la información del prospecto y de la ficha técnica de **clobazam (Noiafren®)** en España ya se indica que en casos muy raros, podrían desarrollarse reacciones cutáneas, tales como rash cutáneo o urticaria, síndrome de Stevens-Johnson o Necrolisis epidérmica tóxica. Se deben aplicar las **recomendaciones** anteriores para evitar el resultado grave o mortal que pueden llegar a tener estas reacciones dérmicas graves.

Referencias

1. **Food & Drug Administration.** FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious skin reactions with the anti-seizure drug Onfi (clobazam) and has approved label changes. US FDA, 3 December 2013. Disponible en la URL: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm377204.htm> (consultado 02 junio 2014).

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 el 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, cruciferas, 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 le 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.