

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 10, núm. 2 • març - abril 2012



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efectes adversos hemorràgics i trombòtics del dabigatran
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Efectes adversos hemorràgics i trombòtics del dabigatran ■

En els darrers anys s'han desenvolupat nous fàrmacs anticoagulants. El dabigatran (Pradaxa®) és un anticoagulant oral inhibidor de la trombina. L'any 2008 es va autoritzar per a la prevenció primària d'episodis tromboembòlics venosos en pacients adults sotmesos a artroplàstia programada de maluc o de genoll. El 2011 es va aprovar per a la prevenció de l'accident vascular cerebral (AVC) i l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular (FA) no valvular, amb algun factor de risc d'AVC. En aquesta última indicació, s'administra per via oral a dosis de 150 mg dues vegades al dia, o bé 110 mg dues vegades al dia en pacients d'entre 75 i 80 anys amb risc trombòtic baix i risc elevat d'hemorràgia o en pacients de més de 80 anys; cal visat per a la seva prescripció.

Les dades sobre l'eficàcia i la toxicitat del dabigatran en la prevenció de l'AVC i l'embolisme sistèmic en pacients amb FA no valvular es van avaluar en l'assaig clínic RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy*), de no inferioritat, comparatiu amb warfarina en 18.113 pacients amb FA i almenys un factor de risc d'AVC.¹ Després d'un seguiment mitjà de 2 anys, el tractament amb dabigatran a la dosi de 110 mg es va associar a una taxa d'ictus i embòlia similar a la de warfarina, així com a una menor taxa d'hemorràgia greu. La dosi de 150 mg de dabigatran es va associar a una menor taxa d'ictus i d'embòlia, però a una taxa similar d'hemorràgia greu. No hi va haver diferències en la mortalitat, ni en el risc d'hepatotoxicitat, però els pacients tractats amb dabigatran van presentar una taxa més elevada d'infart de miocardi i d'efectes gastrointestinals.

■ Risc hemorràgic

A l'assaig RE-LY, la taxa d'**hemorràgia** greu, definida com una caiguda de les xifres d'hemoglobina d'almenys 20 g/l, transfusió d'almenys 2 unitats o he-

morràgia en un òrgan vital, va ser inferior amb dabigatran 110 mg dues vegades al dia (2,71% anual) que amb warfarina (3,36% a l'any). No hi va haver diferències significatives d'hemorràgia greu entre la warfarina i el dabigatran 150 mg dues vegades al dia (3,11% a l'any). La incidència d'hemorràgia intracranial va ser més alta amb warfarina (0,76%), tot i que aquesta va ser superior a la registrada en assaigs clínics similars (0,28-0,53%). L'AVC hemorràgic també va ser menys freqüent amb dabigatran. En els pacients de 80 anys o més es va registrar una incidència anual més elevada d'hemorràgia greu entre els tractats amb dabigatran. Una subanàlisi de l'assaig RE-LY suggereix que el risc d'hemorràgia amb dabigatran pot ser superior en pacients de més de 75 anys.²

Es va registrar una incidència més elevada de **dispèpsia** en els pacients tractats amb les dues dosis de dabigatran i una taxa de retirades superior. La dosi alta de dabigatran es va associar a un risc més elevat d'**hemorràgia digestiva** que amb warfarina.

Des de la seva comercialització, l'EMA ha tingut coneixement de 256 casos d'hemorràgia amb desenllaç mortal en pacients tractats amb dabigatran. Els episodis d'hemorràgia associats a dabigatran van donar lloc a reunions especials de comitès de farmacovigilància al Japó i a Austràlia, i a modificacions de la fitxa tècnica a la UE i als Estats Units en les quals s'insisteix en la necessitat de vigilar la funció renal. L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va publicar una nota informativa sobre **noves recomanacions de vigilància de la funció renal** en pacients tractats amb dabigatran a causa d'un augment del risc d'hemorràgia:³

- Abans d'iniciar el tractament cal avaluar la funció renal (càlcul de l'aclariment de creatinina, ClCr) en tots els pacients, per identificar els pacients amb insuficiència renal greu (ClCr<30 ml/min) en els quals està contraindicat.
- Durant el tractament, cal avaluar la funció renal en determinades situacions clíniques quan se sospiti que la funció renal podria disminuir o deteriorar-se (hipovolèmia, deshidratació, ús concomitant d'altres fàrmacs que poden alterar la funció renal).
- En pacients de més de 75 anys o amb insuficiència renal moderada o lleu, s'ha d'avaluar la funció renal almenys una vegada a l'any. També es recomana tenir en compte altres factors de risc d'hemorràgia, i seguir les precaucions d'ús i les possibles interaccions farmacològiques descrites a la fitxa tècnica.

D'altra banda, a Nova Zelanda s'ha publicat una sèrie de 44 casos de pacients tractats a la pràctica real amb dabigatran que van presentar episodis

hemorràgics.⁴ En els primers dos mesos de comercialització del dabigatran, prop de 7.000 pacients van iniciar tractament amb aquest fàrmac. S'hi descriuen detalls de 44 dels 78 episodis d'hemorràgia de diverses localitzacions en pacients tractats amb dosis variables (entre 220 i 300 mg al dia), amb o sense afectació de la funció renal. Dels 44 casos descrits, 12 van ser greus. Es van identificar quatre factors de risc d'hemorràgia que van contribuir a aquests episodis: error del prescriptor (25% dels pacients, per ex., no deixar que l'INR disminuís fins a 2,0 després de deixar el tractament amb warfarina, abans d'iniciar dabigatran), afectació de la funció renal, edat avançada i complicacions consecutives a la manca d'antídot. Els autors ressalten la manca d'antídot: en alguns pacients l'hemorràgia va durar molt temps sense que es pogués aturar, i almenys un cas va ser mortal. Vint-i-dos pacients van presentar hemorràgia malgrat que rebien una dosi baixa (220 mg al dia). Dos tercers parts tenien més de 80 anys, un 58% tenia afectació moderada o greu de la funció renal; un 50% pesava menys de 50 kg. Aquestes característiques difereixen de les dels pacients de l'assaig clínic RE-LY, amb una edat mitjana de 71 anys i un pes mitjà de 83 kg.

En una publicació de finals d'any es comenten els problemes ocasionats en relació a la coagulopatia dels pacients d'edat avançada tractats amb dabigatran, quan pateixen un traumatisme.⁵ Els autors van atendre diversos pacients que rebien dabigatran i van patir un traumatisme; en tots ells el curs clínic va ser complicat. La manca d'un mètode de laboratori accessible per determinar la intensitat de l'efecte anticoagulant suposa un problema important en traumatologia. A més, la coagulopatia irreversible causada per dabigatran preocupa molt a traumatòlegs i metges d'urgències. Actualment, l'única opció per revertir l'efecte del fàrmac és la diàlisi d'urgència. La capacitat per fer diàlisi d'urgència en pacients amb hemorràgia el quadre clínic dels quals és inestable, i en els que pateixen hemorràgia intracranial greu pot ser difícil, fins i tot en centres de traumatologia més ben dotats.

La publicació d'algun cas de complicacions hemorràgiques amb dabigatran en pacients estabilitzats amb warfarina posa en relleu els riscos de canviar a un nou fàrmac, el perfil de toxicitat del qual és incert fins que no es disposi d'una àmplia experiència postcomercialització.⁶

■ Risc d'esdeveniments coronaris

A l'assaig RE-LY es va observar un petit augment del risc d'infart agut de miocardi en el grup aleatoritzat a dabigatran, comparat amb l'aleatoritzat a warfarina.

A principis de 2012 es va publicar una metanàlisi de 7 assaigs clínics de no inferioritat, amb més de 30.000 pacients inclosos, de dabigatran en diverses indicacions, com la prevenció de l'ictus en pacients amb fibril·lació auricular o la prevenció de la malaltia tromboembòlica venosa en cirurgia.⁷ El tractament amb dabigatran es va associar a un augment del risc d'**infart de miocardi** o de síndrome coronària aguda (1,19%), en comparació dels controls (0,79%). Tot i que el risc absolut podria ser baix, és preocupant, i ressalta la necessitat d'un seguiment estret dels pacients tractats i la importància de millorar els sistemes de farmacovigilància.⁸

■ Notificacions rebudes

Fins a finals d'abril de 2012, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han reunit 16 notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses per dabigatran, nou de les quals descriuen 11 trastorns hemorràgics: rectorràgia (5 reaccions), hemorràgia digestiva alta (2), hematuria (2), epistaxis (1) i hemorràgia conjuntival (1). Es tracta de 6 homes i 3 dones d'una edat mitjana de 76,5 anys (mín. 65, màx. 91); en sis casos els pacients tenien una edat ≥ 75 anys. Dos dels pacients presentaven insuficiència renal crònica. Tots els casos van ser greus, i la majoria es van recuperar amb la retirada del tractament. A tota Espanya s'han recollit 109 notificacions espontànies, 52 (47,7%) de les quals descriuen 69 hemorràgies de diferents localitzacions, set mortals: hemorràgia digestiva alta (16 reaccions), rectorràgia (13), hemorràgia digestiva (10), hemorràgia intracranial (7), hematuria (7), epistaxis (5), hemorràgia gingival (2), hemoptisis (1), hemorràgia retroperitoneal (1), hemorràgia de localització no especificada (5).

■ Conclusions

Els resultats dels assaigs clínics amb els nous anticoagulants mostren que poden produir hemorrà-

gies amb relativa freqüència. Tot i que a diferència dels anticoagulants cumarítics no necessiten vigilància de l'INR, els pacients tractats també han de ser supervisats periòdicament. A més, no es disposa d'antídot. A la pràctica clínica els pacients tractats són gent gran, sovint fràgil, que rep nombrosos medicaments, i per tant amb un risc elevat d'interaccions farmacològiques i efectes adversos, especialment hemorràgies.

La introducció de nous fàrmacs implica incertesa sobre la seva seguretat, a curt i a llarg termini i per tant, s'hauria d'ajustar molt bé la indicació clínica i valorar que els pacients candidats a tractament tenen unes característiques similars als pacients inclosos en els assaigs clínics emprats per demostrar-ne l'eficàcia en el dossier de registre. Alhora també s'hauria d'acompanyar d'una avaluació curosa de la seva eficàcia i la seva toxicitat en la pràctica real. La notificació de sospites de reaccions adverses ajudarà a conèixer el perfil de seguretat d'aquest nou anticoagulant.

Bibliografia

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Olgren J, Parekh A, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
2. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Healey JS, Olgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2363-72.
3. Dabigatran (Pradaxa®) i risc d'hemorràgia. Butll Farmacovigilància de Catalunya 2011;9:20. Disponible a http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxiu/BFVC_5_2011_cat.pdf (consultat 25/4/2012).
4. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly. *N Engl J Med* 2012;366:864-6.
5. Cotton BA, McCarthy JJ. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 2011;365:2039-40.
6. Iedema J, Barras M, Sundac L, Coombes I. Dabigatran – a new safe drug to replace an old poison? *Aust Prescriber* 2012;35:64-5. Disponible a <http://www.australianprescriber.com/magazine/35/2/64/5> (consultat 25/4/2012).
7. Uchino K, Hernández AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:1-6.
8. Jacobs JN, Stessman J. Dabigatran: do we have sufficient data? *Arch Intern Med* 2012;172:2-3.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www20.gencat.cat>

■ Ranelat d'estronci: risc de tromboembolisme venós i reaccions dermatològiques greus, i noves contraindicacions d'ús

El passat 21 de març l'AEMPS va informar de les noves contraindicacions d'ús dels medicaments que contenen ranelat d'estronci, després de l'avaluació de la relació benefici-risc per part del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Euro-

pea del Medicament (EMA). El motiu de la revisió ha estat la publicació recent d'un estudi francès en el qual s'han identificat 199 reaccions adverses greus. Prop de la meitat d'aquests casos van ser una malaltia tromboembòlica venosa (MTEV) i una quarta part reaccions dermatològiques greus (síndrome de DRESS, síndrome de Stevens-Johnson i necròlisi epidèrmica tòxica). Tot i que són reaccions adverses conegudes del ranelat d'estronci, la revisió de la informació de seguretat disponible indica que el risc de MTEV és més gran en pacients amb antecedents, persones immobilitzades i en gent gran. La incidència de les reaccions dermatològiques greus és baixa. Atès que el pronòstic millora quan el diagnòstic és precoç i se suspèn el medicament sospitós d'haver-la provocada, es considera molt important vigilar l'aparició de manifestacions clíniques d'aquestes malalties.

D'acord amb els resultats de la revisió del CHMP, l'AEMPS recomana:

- El ranelat d'estronci està contraindicat en pa-

cients amb MTEV actual o prèvia, com la trombosi venosa profunda i l'embòlia pulmonar, i també en pacients amb immobilització temporal o permanent. Per tant, cal retirar o no començar nous tractaments amb ranelat d'estronci en aquest pacients.

- Cal valorar la necessitat de continuar el tractament amb ranelat d'estronci en pacients de més de 80 anys amb risc de MTEV.
- Cal informar els pacients sobre la possibilitat de reaccions dermatològiques greus i de les seves manifestacions clíniques per facilitar-ne la detecció. El període de més risc són les primeres setmanes de tractament.
- En cas que es produeixi una reacció d'hipersensibilitat s'ha de suspendre immediatament el tractament i no s'ha de tornar a reiniciar.

Trobareu més informació a:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_04-2012.pdf

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Carles Constante.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

<http://medicaments.gencat.cat>