

037-20/CNFV/DFV/DNFD  
31 de Julio del 2020.

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

De: LICENCIADA ELVIA LAU  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA: RIESGO DE SANGRADO

**EL CENTRO NACIONAL 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 REGULADORAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido emitió nota de seguridad advirtiendo para que se permanezca atento a los signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento con Anticoagulantes orales de acción directa, especialmente en pacientes con mayor riesgo de hemorragia incluido los agentes de reversión.

Los Anticoagulantes Orales de Acción Directa (DOACs) están aprobados para una variedad de usos relacionados con la anticoagulación.

Se utilizan cada vez más en la práctica clínica y están indicados para:

- prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos después de un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados, cuando se administra en conjunto con ácido acetilsalicílico (AAS) solo o con ácido acetilsalicílico más clopidogrel o ticlopidina (sólo 2.5mg de rivarozaban).
- prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad de la arteria coronaria o enfermedad sintomática de la arteria periférica con alto riesgo de eventos isquémicos, cuando se administra en conjunto con AAS (2.5mg de rivarozaban).
- prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla (dabigatran, apixaban y rivaroxabán).
- prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo, como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad de 75 años y más, diabetes mellitus, accidente cerebrovascular previo o ataque isquémico transitorio con todos los anticoagulantes orales de acción directa (todos los DOACs).
- tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, y prevención de eventos recurrentes en adultos con todos los anticoagulantes orales de acción directa (todos los DOACs).

Los anticoagulantes orales de acción directa no se recomiendan en pacientes con síndrome antifosfolípido. El Dabigatrán está contraindicado y no se recomiendan otros anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

La dosis de los Anticoagulantes Orales de Acción Directa (DOACs) depende de la función renal.

La exposición a los Anticoagulantes Orales de Acción Directa aumenta en pacientes con insuficiencia renal y, por lo tanto, es importante que los pacientes reciban una dosis adecuada según la función renal.

- Calcule el aclaramiento de creatinina (CrCl) para determinar la función renal para la dosificación de Anticoagulantes Orales de Acción Directa (DOACs).
- La tasa estimada de filtración glomerular (TFGe) puede sobreestimar la función renal y aumentar el riesgo de eventos.
- Puede ser necesario ajustar la dosis si la función renal cambia significativamente durante el tratamiento.

- La información del producto para dabigatrán y edoxabán aconseja evaluar la función renal si se sospecha una disminución de la función durante el tratamiento (por ejemplo, debido a hipovolemia, deshidratación y en caso de uso concomitante de ciertos medicamentos).

Los Anticoagulantes Orales de Acción Directa (DOACs) se pueden emplear en:

- pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 ml / min o más) pero se puede requerir una dosis reducida dependiendo de la indicación.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de menos de 30 ml / min), el uso de dabigatrán está contraindicado, mientras que otros DOACs deben usarse con precaución o en una dosis reducida. Consulte la tabla 1 y la información del producto para obtener recomendaciones de dosificación específicas.

**Tabla 1 - Recomendaciones para el uso de Anticoagulantes Orales de Acción Directa (DOAC) en pacientes con insuficiencia renal**

Gravedad de la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina)	Dabigatrán	Apixaban	Edoxabán	Rivaroxabán
Etapa final (<15 CrCl mL / Min)	Contraindicado	No recomendado	No recomendado	No recomendado
Grave (≤29 CrCl mL / Min)	Contraindicado	Para ser usado con precaución en algunas indicaciones; Se requiere una reducción de la dosis para otras indicaciones	Reducción de dosis requerida en todas las indicaciones	Usar con precaución en todas las indicaciones. Se requiere un ajuste de dosis o se debe considerar en algunas indicaciones
Moderado (30–50 CrCl mL / Min)	Se requiere un ajuste de dosis o se debe considerar en algunas indicaciones	Se requiere reducción de dosis en algunas indicaciones *	Reducción de dosis requerida en todas las indicaciones	Se requiere un ajuste de dosis o se debe considerar en algunas indicaciones
Leve (51–80 CrCl mL / Min)	No se requiere ajuste de dosis	Se requiere reducción de dosis en algunas indicaciones *	No se requiere ajuste de dosis	No se requiere ajuste de dosis
> 80 CrCl mL / Min	No se requiere ajuste de dosis	No se requiere ajuste de dosis	Solo debe usarse en algunas indicaciones después de una evaluación cuidadosa del riesgo individual de tromboembolismo y hemorragia.	No se requiere ajuste de dosis

\* En pacientes con creatinina sérica ≥1.5mg / dL(133micromole / L) asociada con edad ≥80 años o peso corporal ≤60kg.

### Manejo del sangrado y disponibilidad de agentes de reversión.

La información del producto para Anticoagulantes Orales de Acción Directa (DOACs) incluye orientación sobre el manejo de hemorragias y complicaciones hemorrágicas.

Los agentes de reversión específicos están disponibles para dabigatrán ( Praxbind , idarucizumab) y apixaban y rivaroxaban (Ondexxya , andexanet alfa), pero actualmente no hay un agente de reversión específico autorizado para edoxaban.

Un ensayo cuantitativo calibrado anti-Factor Xa (anti-FXa) puede ayudar a informar decisiones clínicas en situaciones excepcionales sobre el uso de apixaban, edoxaban o rivaroxabán, en sobredosis y cirugía de emergencia.

Sin embargo, el uso de ensayos anti-FXa no debe usarse para medir la efectividad de andexanet alfa ya que los resultados pueden no ser confiables. La monitorización del tratamiento debe basarse principalmente en parámetros clínicos indicativos de respuesta apropiada (logro de la hemostasia), falta de eficacia (re-sangrado) y eventos adversos (eventos tromboembólicos).

### Situación en Panamá

En Panamá existen una vasta gama de productos con registro sanitario vigente que contienen Anticoagulantes de Acción Directa (DOACs).

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han emitido trece notas de seguridad, seis notas informativas y una Alerta Farmacéutica donde se encuentran involucrados productos Anticoagulantes Orales de Acción Directa (DOACs):

#### **Notas de Seguridad**

- Nota de Seguridad N°070/CNFV/DFV/DNFD 30 de septiembre de 2019 "Anticoagulantes Orales Directos (Rivaroxaban, Dabigatran, Etxilato, Edoxaban, Apixiban): No recomendamos en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis".
- Nota de Seguridad N°088 /CNFV/DNFV/DNFD 1° de octubre de 2018 "Dabigatrán-Posible riesgo de gotas o síntomas parecidos".
- Nota de Seguridad N°063 /CNFV/DNFV/DNFD 26 de mayo de 2015 "Interacción Fármaco-Fármaco: Dabigatrán y Dronedarona o Amiodarona: Riesgo de hemorragias".
- Nota de Seguridad N°114 /CNFV/DNFV/DNFD 9 de octubre de 2017 "Retiro voluntario del lote N°HN0063 del producto Eliquis (Apixaban) 5mg tab".
- Nota de Seguridad N°058 /CNFV/DNFV/DNFD 19 de o de 2017 "Riesgo de trastornos de la función hepática con Apixabán".
- Nota de Seguridad N°068 /CNFV/DNFV/DNFD 8 de junio de 2015 "Riesgo de enfermedad pulmonar intersticial con Apixabán".
- Nota de Seguridad N°030 /CNFV/DNFV/DNFD 13 de marzo de 2019 "Rivaroxabán - aumento de la mortalidad por todas las causas, eventos tromboembólicos y hemorrágicos en pacientes después del reemplazo valvular aórtico transcatóter".
- Nota de Seguridad N°0121 /CNFV/DNFV/DNFD 29 de noviembre de 2016 "Rivaroxabán - riesgo de trombocitemia".
- Nota de Seguridad N°123 /CNFV/DNFV/DNFD 14 de octubre de 2015 "Información para los profesionales de la salud sobre: Resumen de revisión de seguridad de Xarelto (Rivaroxabán) relacionado a lesión hepática".

#### **Notas Informativas**

- Nota de Informativa N°0557 /CNFV/DNFV/DNFD 26 de mayo de 2014 "Dabigatrán: Estudio de la FDA de Pacientes de Medicare que encontró menor riesgo de derrame cerebral y muerte con Dabigatrán en comparación con Warfarina".
- Nota de Informativa N°1176 /CNFV/DNFV/DNFD 5 de diciembre de 2013 "Nuevos anticoagulantes orales Apixabán (Eliquis), Dabigatrán (Pradaxa) y Rivaroxabán (Xarelto): Riesgo de hemorragias graves".
- Nota de Informativa N°0099 /CNFV/DNFV/DNFD 28 de enero de 2013 "Información para los profesionales de la salud: Dabigatrán etxilato ( Pradaxa): Contraindicación en pacientes con Prótesis Valvulares Cardíacas".
- Nota de Informativa N°1126 /CNFV/DNFV/DNFD 23 de noviembre de 2011 "Dabigatrán (Pradaxa) y riesgo de hemorragia: Nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal".

#### **Alerta Farmacéutica**

- Alerta Farmacéutica N° 189 /CNFV/DNFV/DNFD 24 de noviembre de 2017.- "Retiro voluntario del lote BXHHDR1 del producto Xarelto 20mg comprimidos recubiertos con película (Rivaroxabán)".

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAL), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea ([www.notificacentroamerica.net](http://www.notificacentroamerica.net)).

Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad.

**P.D. El objetivo de esta nota de seguridad es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.**

**Fuentes Bibliográficas:**

1. Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido [ en Línea] < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-reminder-of-bleeding-risk-including-availability-of-reversal-agents> [Consultada: 31/07/2020].
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 31/07/2020].
3. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 31/07/2020].

.....última línea.....aqv