



127/CNFV/DFV/DNFD
22 de diciembre de 2016

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

COBICISTAT Y RITONAVIR COADMINISTRADO CON UN ESTEROIDE: INCREMENTA EL RIESGO DE EFECTOS ADVERSOS SISTÉMICOS DE LOS CORTICOSTEROIDES

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 REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Reguladora de Medicamentos de Reino Unido publicó a través de la Revista Drug Safety Update (Diciembre de 2016) que la coadministración de un corticoesteroide con un agente que potencia el tratamiento del VIH, puede incrementar el riesgo de supresión adrenal debido a una interacción farmacocinética.

Los potenciadores farmacocinéticos son agentes usados para inhibir el metabolismo de otras sustancias o prolongar la acción de esas sustancias. El ritonavir y el análogo estructural (cobicistat), son inhibidores de la familia CYP3A. Estos agentes potenciadores prolongan la acción de algunos antiretrovirales.

Los corticosteroides son metabolizados principalmente por el grupo enzimático CYP3A, en particular el CYP3A4. Por lo tanto, se anticipa que el uso de un inhibidor del CYP3A con un corticosteroides aumenta los niveles sistémicos de esteroides.

COBICISTAT

Una amplia revisión en la Unión Europea ha identificado 8 casos en todo el mundo (incluyendo 1 reporte publicado) de supresión adrenal durante el tratamiento con un régimen que contiene cobicistat (Stribild) y la subsiguiente prescripción de un corticosteroide inhalado, intranasal o intraarticular.

Las reacciones notificadas fueron insuficiencia adrenal, supresión adrenal y Síndrome de Cushing. Los corticosteroides involucrados fueron fluticasona intranasal e inhalado, budesonida oral y triamcinolona intraarticular. De los ensayos clínicos, un nuevo reporte de insuficiencia adrenal se identificó donde metilprednisolona epidural se utilizó junto con fluticasona intranasal.

La mayoría de los reportes involucró el uso de corticosteroides a largo plazo, que van desde los 9 meses hasta más de 1 año, un factor de riesgo conocido para el desarrollo de supresión adrenal.

Se está reforzando la información de los productos que contienen cobicistat para:

- ❖ Advertir del potencial de reacciones sistémicas relacionados a los corticosteroides que ocurren con el uso concomitante.
- ❖ Destacar la necesidad del monitoreo de los pacientes por estos eventos durante el tratamiento.
- ❖ Asesorar en la consideración de alternativas de bajo riesgo cuando sea posible (particularmente, beclometasona inhalada o intranasal).

La beclometasona es menos dependiente del metabolismo del CYP3A que otros corticosteroides, y en general las interacciones son poco probables. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de efectos sistémicos con el uso concomitante de cobicistat,

por lo que se recomienda precaución y seguimiento adecuado con el uso de beclometasona.

La información del producto para los corticosteroides también se está actualizando para advertir del potencial de la interacción, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides. Esta actualización excluye, sin embargo, las formulaciones destinadas al uso cutáneo sólo debido a la evidencia limitada de una interacción con cobicistat.

RITONAVIR

Se han recibido reportes de efectos relacionados con los corticosteroides en relación con los pacientes que recibieron inhibidores de la proteasa del VIH potenciados con ritonavir, a los que también se les administraron inyecciones epidurales, intraarticulares o intramusculares de triamcinolona.

Hasta el 21 de noviembre de 2016, se habían reportado 26 notificaciones a través de la tarjeta amarilla en Reino Unido, en las cuales se identifica la interacción entre triamcinolona y ritonavir: 18 reacciones del Síndrome de Cushing o características cushingóides y 17 de supresión adrenal. Se está actualizando la información del producto para formulaciones inyectables que contienen triamcinolona para advertir sobre la interacción con ritonavir.

Una revisión adicional de la Unión Europea identificó 2 reportes de Síndrome de Cushing debido a la interacción entre dexametasona ocular y ritonavir. En la revisión también se observó un mayor riesgo de efectos adrenales sistémicos que ocurrieron con el uso ocular y cutáneo después de una terapia intensiva a largo plazo, y también consideró estos factores como un riesgo de interacciones con ritonavir.

La información del producto para las formulaciones oculares y cutáneas de dexametasona se está actualizando con advertencias sobre una posible interacción con los inhibidores de CYP3A4, incluyendo ritonavir. Las advertencias ya están presentes en la información del producto para la dexametasona administrada por vía oral o parenteral.

También se espera que las interacciones ocurran con otros corticosteroides que son metabolizados por el CYP3A.

Situación en Panamá

Actualmente en Panamá se encuentran registrados diversos productos comerciales que contienen corticoesteroides y ritonavir. Sin embargo, no se encuentra registrados productos comerciales que contengan Cobicistat.

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Comunicar este riesgo a través de 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>).
- ❖ Solicitar mediante resolución la inclusión de esta información de seguridad en los insertos y monografías de los productos que contengan corticoesteroides metabolizados por el CYP3A.

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

- ❖ Todos los médicos que prescriban o administren esteroides a pacientes con VIH deben estar conscientes que el uso concomitante de un corticosteroide metabolizado por el citocromo P450 3A (CYP3A) y un agente que potencia el tratamiento del VIH, puede aumentar el riesgo de efectos adversos sistémicos asociado a los corticosteroides.
- ❖ Aunque estas reacciones rara vez se reportan, existe la posibilidad que esta interacción ocurra incluso con formulaciones de esteroides administrados de forma no sistémica, incluyendo las vías de administración intranasal, inhalada e intra-articular
- ❖ No se recomienda la coadministración de un agente que potencia el tratamiento del VIH con un corticosteroide metabolizado por el CYP3A, a menos que el beneficio potencial para el paciente sea mayor que el riesgo, en cuyo caso los pacientes deben ser monitorizados para detectar reacciones sistémicas asociadas a los corticosteroides.
- ❖ Si es necesaria la coadministración, se debe considerar el uso de beclometasona cuando sea posible, especialmente para el uso a largo plazo. La beclometasona es menos dependiente del metabolismo del CYP3A y, aunque el riesgo de una

interacción que conduzca a efectos adversos asociados a corticosteroides puede no ser completamente eliminado, puede ser menor.

- ❖ Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 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 sanitarios.

Fuentes Bibliográficas:

1. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadministration-with-a-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects>

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.

-----**última línea**-----MD

"SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS"

APARTADO POSTAL 06812; PANAMA 0618, PANAMA

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsimil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa