

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## MICOFENOLATO DE MOFETILO: RIESGO DE BRONQUIECTASIAS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

**En la Unión Europea, se han revisado los datos de farmacovigilancia del medicamento micofenolato en cuanto al riesgo identificado de bronquiectasias y de hipogammaglobulinemia y se ha concluido que el micofenolato (mofetilo y sódico) administrado en combinación con otros inmunosupresores puede causar hipogammaglobulinemias y bronquiectasias, por lo que deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes tratados con este fármaco que desarrollen infecciones recurrentes; en caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada y se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea.**

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) ha llevado a cabo una revisión de los datos recientes sobre nuevos riesgos del micofenolato, en particular casos de bronquiectasias y de hipogammaglobulinemias. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado<sup>1</sup> los acuerdos tomados al respecto.

Tanto el **micofenolato mofetilo** como el **micofenolato sódico** son profármacos que tras ser administrados se absorben rápida y completamente transformándose en su forma farmacológica activa, el ácido micofenólico, dotado de potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el **micofenolato sódico** está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico, y el **micofenolato mofetilo** para la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático.

Una revisión reciente, llevada a cabo por el comité europeo PRAC, de los casos notificados y de los estudios publicados hasta el momento, ha puesto de manifiesto que el **micofenolato mofetilo** administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias. A lo largo de la misma revisión, se puso de manifiesto que para el **micofenolato sódico** también deben ser considerados los citados riesgos.

Es conocido que el descenso de las inmunoglobulinas incrementa la probabilidad de desarrollar infecciones recurrentes, al tiempo que se asocia con una menor espe-

ranza de vida y un mayor riesgo de sufrir rechazo agudo del trasplante. La acción inhibitoria que el **micofenolato mofetilo** ejerce sobre los linfocitos, se ha postulado como el mecanismo causal de la hipogammaglobulinemia de estos pacientes.

El riesgo de bronquiectasias parece estar relacionado con la propia hipogammaglobulinemia o con un efecto farmacológico directo sobre el pulmón. Cabe mencionar que también se han producido casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales.

En España se encuentran comercializados con **micofenolato mofetilo**: Cellcept®, Myfenax® y numerosos genéricos (Micofenolato de Mofetilo Kern Pharma®, Micofenolato de Mofetilo Accord®, Micofenolato de Mofetilo Stada®, Micofenolato Mofetilo Normon®, Micofenolato de Mofetilo Zentiva®, Micofenolato de Mofetilo Sandoz®, Micofenolato de Mofetilo Combix®, Micofenolato Mofetilo Actavis®, Micofenolato de Mofetilo Tecnigen® y Micofenolato de Mofetilo UR®). Con **micofenolato sódico** únicamente se encuentra comercializado Myfortic®.

## ■ RECOMENDACIONES

Dado lo anteriormente expuesto, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- **Deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.**
- **En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero.**
- **Se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea. En algunos de los casos confirmados de bronquiectasias, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, condujo a una mejora de los síntomas respiratorios de los pacientes.**

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Micofenolato mofetilo y sódico: riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia. Nota informativa MUH (FV) 19/2014, de 12 de diciembre de 2014. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_19-micofenolato.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_19-micofenolato.htm) (consultado 30 enero 2015).

## FUMARATO DE DIMITILO (TECFIDERA®): CASO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA EN UN PACIENTE CON LINOPENIA SEVERA Y PROLONGADA

**En la Unión Europea se ha recomendado informar a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al uso de Tecfidera® (fumarato de dimitilo) utilizado en linopenia severa y prolongada si aparecen síntomas sugestivos de LMP, o se duda de un diagnóstico de esta enfermedad, se deberá interrumpir el tratamiento con Tecfidera® y se realizarán las pruebas diagnósticas necesarias. Los prescriptores deben informar a sus pacientes sobre el riesgo de LMP durante tratamiento con Tecfidera®.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado el texto de las cartas<sup>1</sup> que ha remitido en España el laboratorio titular de la comercialización de Tecfidera® (**dimetilfumarato**). Las recomendaciones entre todas las agencias nacionales se han armonizado en el seno de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos).

**Tecfidera®**, un medicamento cuyo principio activo es el **dimetilfumarato**, se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

En octubre de 2014 se notificó un primer caso de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en el contexto de una linopenia severa y prolongada en un paciente tratado con **Tecfidera®**. Durante el tratamiento, el paciente desarrolló linopenia severa y prolongada (de más de 3,5 años de duración). La linopenia prolongada puede asociarse a un aumento del riesgo de LMP. Sus recuentos de linfocitos fluctuaron entre 200 y 580 células/μl (predominantemente de grado 3 según los CTC [entre 200 y 500 células/μl] desde enero de 2011). El paciente murió debido a las complicaciones asociadas al cuadro neurológico y a una neumonía por aspiración. Con anterioridad se habían notificado otros casos de LMP con el uso de ésteres del ácido fumárico en pacientes linfopénicos con psoriasis, aunque en la mayoría de ellos no pudo establecerse con claridad una relación causal.

La LMP es una infección cerebral grave y poco frecuente causada por el virus JC. Este virus se encuentra normalmente en la población general pero solo origina LMP si el sistema inmunológico está debilitado. La LMP se manifiesta con síntomas similares a los de la esclerosis múltiple. Si en un paciente en tratamiento con **Tecfidera®** aparecen síntomas sugestivos de LMP, o se plantea la duda diagnóstica de que el paciente puede tener esta enfermedad, se deberá interrumpir la administración de dimetilfumarato y realizar las pruebas diagnósticas necesarias.

La linopenia es una reacción adversa a **Tecfidera®** por lo que a los pacientes en tratamiento con este medicamento se les deberán realizar hemogramas completos periódicamente y a intervalos cortos de tiempo, según esté clínicamente indicado. Aquellos que desarrollen lin-

openia deberán ser monitorizados con frecuencia para detectar la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica.

### ■ RECOMENDACIONES

A la vista de este riesgo, se han acordado las siguientes recomendaciones:

- Si apareciesen síntomas sugestivos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, o se plantea la duda diagnóstica de que el paciente puede tener esta enfermedad, se deberá interrumpir la administración de dimetilfumarato y realizar las pruebas diagnósticas necesarias.
- Los médicos deben informar a sus pacientes sobre el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.

### Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dimetilfumarato (Tecfidera®): Caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente con linopenia severa y prolongada. Carta de Seguridad a los profesionales sanitarios, de 3 de diciembre de 2014. [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/Dimetilfumarato\\_Tecfidera-DHPC\\_03-12-14.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/Dimetilfumarato_Tecfidera-DHPC_03-12-14.pdf) (consultado 30 enero 2015).

## REGADENOSÓN (RAPISCAN®): NUEVAS RECOMENDACIONES PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y DE PROLONGACIÓN DE LAS CONVULSIONES INDUCIDAS POR RAPISCAN® TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE AMINOFILINA

**Las recomendaciones acordadas en la Unión Europea en el uso de regadenosón (Rapiscan®), vasodilatador coronario para uso diagnóstico, son retrasar la administración de Rapiscan® en pacientes con hipertensión arterial no controlada, no administrar Rapiscan® en pacientes con hipotensión arterial severa y tomar precauciones si se decide administrar Rapiscan® a pacientes con antecedentes de fibrilación auricular, o a aquellos con riesgo de presentar hipotensión grave.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> recientemente a través de la carta de seguridad remitida a los profesionales sanitarios por parte del laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento Rapiscan®, con **regadenosón**. La decisión ha sido consensuada entre todas las agencias nacionales europeas y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

**Regadenosón** es un vasodilatador coronario selectivo que se utiliza como agente en la prueba de esfuerzo farmacológica para realizar estudios de imagen de perfusión miocárdica con radionúclidos en pacientes adultos que

no pueden someterse a una adecuada prueba de esfuerzo con ejercicio.

Se han notificado casos de accidentes cerebrovasculares, algunos de los cuales tuvieron lugar tras presentar los pacientes aumentos clínicamente significativos en la presión arterial, hipotensión severa o agravamiento de una fibrilación auricular preexistente, tras la administración de **regadenosón**.

## ■ RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Revisados los datos anteriores, las recomendaciones son:

- Retrasar la administración de **regadenosón** en pacientes con hipertensión arterial no controlada.
- Tener precaución cuando se decida administrar **regadenosón** a pacientes con antecedentes de fibrilación auricular, o a aquellos con riesgo de presentar hipotensión grave.
- No administrar **regadenosón** a pacientes con hipotensión arterial severa.

Se puede administrar **aminofilina** para atenuar las reacciones adversas severas y/o persistentes provocadas por **regadenosón**. Sin embargo, una revisión reciente de casos de convulsiones inducidas por **regadenosón** indicó que la administración de aminofilina puede prolongar dichas convulsiones por lo que:

- No se recomienda el uso de aminofilina para hacer cesar las convulsiones inducidas por **regadenosón**.
- Se debe tener precaución al considerar la administración de **regadenosón** a pacientes con antecedentes de convulsiones o factores de riesgo para las mismas.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Regadenosón (Rapiscan®): Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de accidente cerebrovascular y de prolongación de las convulsiones inducidas por Rapiscan tras la administración de aminofilina. Carta de Seguridad a los Profesionales sanitarios, de diciembre de 2014. Disponible en la página web de la AEMPS: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/DHPC\\_Rapiscan-17-Dic-2014.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/DHPC_Rapiscan-17-Dic-2014.pdf) (consultado 30 enero 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](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.