

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

VORICONAZOL: RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA, FOTOTOXICIDAD Y DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN LA PIEL

La agencia británica Medicines and Health-care products Regulatory Agency (MHRA) ha recordado a los profesionales sanitarios que en los tratamientos con voriconazol se deben realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento y después semanalmente; evitar la exposición a la luz solar durante el tratamiento e interrumpir el tratamiento si se detectan lesiones dérmicas pre-cancerosas o carcinoma de células escamosas.

La MHRA, *Medicines and Health-care products Regulatory Agency*, agencia reguladora británica, ha publicado¹ algunas recomendaciones para aplicar durante el tratamiento con **voriconazol (Vfend®, Voriconazol EFG)** como que los profesionales sanitarios deben hacer pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con voriconazol (**Vfend®**) y al menos cada semana durante el primer mes de tratamiento. Los pacientes deben recibir consejos para evitar la exposición a la luz solar al utilizar voriconazol.

El **voriconazol** es un medicamento antifúngico indicado para ciertas infecciones por hongos que empeoran, y podrían poner en peligro la vida de los pacientes adultos y niños mayores de 2 años, tales como las siguientes:

- aspergilosis invasiva (tipo de infección fúngica por *Aspergillus*);
- candidemia (otro tipo de infección fúngica por *Candida*) en pacientes sin neutropenia (pacientes con recuento normal de leucocitos);
- infecciones invasivas graves por *Candida* cuando el hongo es resistente a fluconazol (otro medicamento antifúngico);
- infecciones fúngicas graves por *Scedosporium* o *Fusarium* (dos tipos distintos de hongos).

Vfend® se utiliza para prevenir las infecciones invasivas por hongos en pacientes que se han sometido a trasplante hematopoyético de células madre (trasplante de unas células madre que son productoras de sangre) y que tienen un alto riesgo de infección. Es conocido que el **voriconazol** se asocia con un riesgo de toxicidad hepática, fototoxicidad y carcinoma de células escamosas de la piel.

■ RECOMENDACIONES

Las siguientes recomendaciones se dirigen tanto a los adultos como a los niños mayores de 2 años que toman **voriconazol**:

Toxicidad hepática

- Realizar prueba de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con **voriconazol** (específicamente, detectar los niveles de aspartato transaminasa [AST] y de alanina aminotransferasa [ALT]).
- Continuar con las pruebas de función del hígado al menos semanalmente, durante el primer mes de tratamiento y luego mensualmente si no ha habido cambios en el primer mes del tratamiento.

– Si los niveles de AST o de ALT se vuelven notablemente elevados, se debe detener el tratamiento con **voriconazol**, a menos que se considere que los beneficios del tratamiento con voriconazol superan los riesgos de toxicidad hepática en cada individuo.

Fototoxicidad y carcinoma de células escamosas

- Informar a los pacientes de que deben evitar la exposición a la luz solar mientras tomen **voriconazol**. Se debe aconsejar a los pacientes que usen ropa protectora y que utilicen protectores solares con un alto factor de protección solar si están expuestos a la luz del sol.
- Derivar a un dermatólogo a los pacientes que presenten reacciones fototóxicas, y valorar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con **voriconazol**.
- Si a pesar de una reacción fototóxica se continúa el uso de **voriconazol**, se debe revisar la piel con frecuencia y a fondo para detectar y tratar las lesiones precancerosas, tan pronto como sea posible.
- Interrumpir el tratamiento con **voriconazol** si se identifican lesiones precancerosas de la piel o se detecta carcinoma de células escamosas. Se debe tener presente que los pacientes pueden desarrollar carcinoma de células escamosas sin una previa reacción fototóxica.

Referencias

1. Medicines and Health-care products Regulatory Agency (MHRA). Voriconazole: reminder of risk of liver toxicity, phototoxicity, and squamous cell carcinoma—test liver function before and during treatment, and tell patients to avoid sunlight exposure. *Drug Safety Update* volume 7 issue 10, May 2014: A2. Disponible en la página web de la MHRA: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con418529.pdf> (consultado 3 diciembre 2014).

IVABRADINA: RESTRICCIONES DE USO EN PACIENTES CON ANGINA DE PECHO CRÓNICA ESTABLE

En base a la evaluación de los resultados del estudio SIGNIFY y de estudios previos, para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho crónica estable, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), junto con la EMA y otras agencias europeas recomienda iniciar el tratamiento sólo si la frecuencia cardíaca en reposo del paciente es de al menos 70 lpm (latidos por minuto); respetar las dosis de inicio y mantenimiento ya reflejadas en la ficha técnica. La dosis de mantenimiento no debe superar los 7,5 mg dos veces al día; suspender el tratamiento si los síntomas de angina no mejoran pasados tres meses de tratamiento y en caso de aparición de fibrilación auricular; monitorizar la frecuencia cardíaca antes de iniciar el tratamiento y después de una modificación de la dosis y no utilizar ivabradina en combinación con diltiazem o verapamilo en ningún caso.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ recientemente en noviembre de 2014, de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), una vez finalizada la revisión de los datos aportados por el estudio clínico SIGNIFY con tratamientos con **ivabradina**.

La **ivabradina** (Corlentor®; Procoralan®) es un fármaco que reduce la frecuencia cardíaca actuando sobre el nodo sinusal. Sus indicaciones autorizadas incluyen el tratamiento de insuficiencia cardiaca y los síntomas de angina de pecho estable crónica en determinados pacientes y condiciones clínicas (ver ficha técnica de Corlentor® y Procoralan®).

Tras la finalización del estudio SIGNIFY², (estudio aleatorizado, enmascarado y controlado frente a placebo realizado en 19.102 pacientes con enfermedad coronaria estable sin afectación de la función ventricular seguidos un máximo de 18 meses; la dosis inicial utilizada fue de 7,5 mg dos veces al día, pudiendo alcanzarse los 10 mg dos veces al día), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado su impacto en el balance beneficio-riesgo para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable, y en el contexto de los resultados de estudios previos. Sus conclusiones han sido las siguientes:

Ivabradina no tiene efectos beneficiosos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria, por lo que su uso en estos pacientes únicamente aporta beneficios en el tratamiento sintomático.

El estudio SIGNIFY muestra un incremento pequeño pero significativo de riesgo cardiovascular (variable compuesta por muerte cardiovascular e infarto de miocardio no mortal), en pacientes con angina de pecho sintomática (incidencia anual 3,37% en el grupo ivabradina vs 2,86% en el grupo placebo; HR 1,18; IC95% 1,03-1,35). Aunque este estudio permitía la utilización de dosis mayores a las autorizadas, ello no explica totalmente este resultado.

El análisis agregado de los resultados de los ensayos clínicos (40.000 pacientes seguidos durante al menos 3 meses) indica un incremento del riesgo de aparición de fibrilación auricular en los pacientes en tratamiento (incidencia 4,86% en el grupo ivabradina vs 4,08% en el grupo placebo; HR 1,26; 95% IC 1,15-1,39).

El balance beneficio-riesgo de ivabradina en angina de pecho estable crónica se mantiene favorable como tratamiento sintomático siempre y cuando se sigan determinadas condiciones de uso que se incluirán en la ficha técnica, una vez valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y ratificadas por la Comisión Europea.

■ RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta las medidas propuestas por el PRAC, la AEMPS recomienda lo siguiente en relación al tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable:

El tratamiento con ivabradina solo debe iniciarse si la frecuencia cardíaca en reposo del paciente es de al menos 70 lpm, con una dosis de inicio no superior a 5 mg dos veces al día (2,5 mg dos veces al día en pacientes mayores de 75 años).

Si el paciente permanece sintomático después de 3 o 4 semanas de tratamiento, la dosis inicial se tolera bien y la frecuencia cardíaca en reposo es de al menos 60 lpm, la dosis se puede incrementar a 7,5 mg dos veces al día, la cual es la dosis máxima de mantenimiento.

El tratamiento debe suspenderse si los síntomas de angina no mejoran después de 3 meses de tratamiento. También debe valorarse la suspensión si la mejoría en la sintomatología es limitada y no hay una disminución clínicamente significativa de la frecuencia cardíaca.

Se recomienda monitorizar la frecuencia cardíaca antes del inicio de tratamiento y después de un aumento o disminución de la dosis.

En caso de fibrilación auricular, interrumpir el tratamiento.

No utilizar ivabradina en combinación con diltiazem o verapamilo en ninguna de sus indicaciones.

La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que las condiciones de autorización ratificadas por la Comisión Europea difieran sustancialmente de las anteriormente expuestas.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ivabradina (Corlentor, Procoralan): restricciones de uso en pacientes con angina de pecho crónica estable. Nota informativa MUH (FV) 17/2014, de 7 de noviembre de 2014. Disponible en la web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_17-ivabradina.htm (consultado 3 diciembre 2014).
2. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091-9.

ELIGARD® (LEUPRORELINA): FALTA DE EFICACIA CLÍNICA DEBIDA A ERRORES DURANTE EL PROCESO DE RECONSTITUCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO

Para asegurar la eficacia clínica de *Eligard®* es necesario llevar a cabo un adecuado proceso de reconstitución del medicamento. Si se prevé que por alguna circunstancia no será posible garantizar una adecuada reconstitución de *Eligard®*, se utilizarán alguna de las alternativas terapéuticas disponibles autorizadas para las mismas indicaciones terapéuticas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ recientemente de las recomendaciones y cambios adoptados en la Unión Europea con el medicamento **Eligard®**, con la intención de evitar los errores en la reconstitución de este medicamento inyectable, ya que se han notificado casos de falta de eficacia.

La **leuprorelina** es un nonapéptido sintético agonista de la hormona liberadora de gonadotropina natural que cuando se administra de forma continua, inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular y ovárica.

En España existen cuatro medicamentos autorizados con leuprorelina: **Eligard®, Gineocrin®, Lutrate® y Procrin®**. **Eligard®** se encuentra autorizado exclusivamente para el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente y está disponible en tres presentaciones diferentes que permiten su administración mensual, trimestral o semestral.

Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano varios casos de falta de eficacia clínica asociada a errores durante el proceso de reconsti-

tución y administración de **Eligard®** a pacientes afectados por carcinomas prostáticos. En todos los pacientes se produjo un incremento de los niveles séricos de testosterona por encima de los valores de castración médica (≤ 50 ng/dl) y/o de los niveles de PSA. Se han notificado casos similares en otros países.

Eligard® se suministra en dos jeringas cuyo contenido debe ser mezclado hasta su completa homogeneización antes de ser administrado al paciente, siendo la reconstitución y preparación del producto un proceso complejo que consta de 15 pasos consecutivos, por lo que es necesario cierto nivel de práctica.

■ RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Dada la posible trascendencia clínica de una reconstitución inadecuada, la AEMPS recuerda y recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente en relación con el medicamento **Eligard®**:

Para asegurar la eficacia clínica de **Eligard®** es necesario seguir todos los pasos detallados en la ficha técnica y prospecto para su reconstitución. Se recomienda a los profesionales sanitarios estar familiarizados con este proceso de preparación.

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.

¿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.

La reconstitución del producto para su administración, solo puede llevarse a cabo si el medicamento ha alcanzado la temperatura ambiente.

En caso de dudas respecto a una administración adecuada, se recomienda realizar una determinación de los niveles de testosterona del paciente.

Si se prevé que por alguna circunstancia no será posible reconstituir **Eligard®** adecuadamente se utilizará alguna de las alternativas terapéuticas disponibles autorizadas en esta indicación.

Con el fin de simplificar el procedimiento de reconstitución de este medicamento, el laboratorio titular está realizando una serie de modificaciones en el producto, que se reflejarán en la ficha técnica y prospecto una vez sean autorizados.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **Eligard®** (leuprorelina): falta de eficacia clínica debida a errores durante el proceso de reconstitución y administración del medicamento. Nota informativa MUH (FV), 18/2014, de 26 de noviembre de 2014. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_18-leuprorelina.htm (consultado 3 diciembre 2014).