

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurga@aemps.es

RANELATO DE ESTRONCIO (▼OSSEOR®, ▼PROTELOS®): FINALIZACIÓN DE LA REVISIÓN EUROPEA DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO CON RESTRICCIONES DE USO

Tras finalizar la revisión del balance beneficio-riesgo del ranelato de estroncio que realizó el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), se ha concluido con la valoración por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Finalmente se restringe su uso a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas y no presentan, ni tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular. Asimismo, no debe utilizarse en pacientes con hipertensión arterial no controlada. La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe basarse en la evaluación individual de cada paciente, valorándose además su riesgo cardiovascular antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) sobre el balance beneficio-riesgo de **ranelato de estroncio**.

El CHMP, comité de medicamentos de uso humano de la EMA, una vez revisadas las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) recogidas en la Nota informativa² MUH (FV) 01/2014 (ver PAM nº 370), ha considerado que el incremento del riesgo cardiovascular (infarto agudo de miocardio) asociado a ranelato de estroncio se puede controlar adecuadamente restringiendo su uso a pacientes con alto riesgo de fractura, sin patología cardiovascular y que además no puedan utilizar otra alternativa terapéutica.

■ RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta estas conclusiones, la AEMPS informa de lo siguiente:

- **Ranelato de estroncio** solo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe realizarla un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología.

- **Ranelato de estroncio** no debe utilizarse en pacientes que presenten o hayan presentado cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebrovascular, o que sufran hipertensión arterial no controlada. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, éste deberá interrumpirse.

Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente y, en base a ello, valorar la pertinencia de iniciar o continuar el tratamiento.

Con objeto de garantizar que ranelato de estroncio se utiliza exclusivamente en la población de pacientes en la que actualmente se considera que el balance beneficio/riesgo es favorable, la AEMPS iniciará los trámites para calificar **Osseor®** y **Protelos®** como medicamentos de “**diagnóstico hospitalario**” (marcado **DH**) e informará de la fecha concreta de entrada en vigor de dicha calificación.

La ficha técnica y prospecto de los medicamentos con **ranelato de estroncio** (▼**Osseor®**, ▼**Protelos®**) se actualizará una vez estos cambios se reflejen en la correspondiente Decisión de la Comisión Europea y se publiquen en el Diario Oficial de la Unión Europea.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda cumplir con las restricciones arriba indicadas.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo de Ranelato de estroncio (▼**Osseor®**, ▼**Protelos®**): restricciones de uso. Nota informativa MUH (FV), 02/2014, 21 de febrero de 2014. Disponible en la web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.htm (consultado 06 marzo 2014).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ranelato de estroncio (▼**Osseor®**, ▼**Protelos®**): la revisión europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. Nota informativa MUH (FV), 01/2014, 10 enero 2014. Disponible en la web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_01-2014-ranelato-estroncio.htm (consultado 06 marzo 2014).

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS: IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO Y DE LA VIGILANCIA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS

La revisión llevada a cabo en la Agencia Europea de Medicamentos con los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) concluye con las diferencias

de riesgo de tromboembolismo que hay entre los distintos preparados, conocidos como de 2ª y 3ª generación, y sobre la importancia de la evaluación en cada caso de los factores de riesgo individuales y de la vigilancia de signos y síntomas.

Durante el mes de enero se ha distribuido por parte de los Titulares de Autorización de Comercialización de los anticonceptivos hormonales combinados una carta¹ de seguridad dirigidas a los profesionales sanitarios.

Dicha carta, cuyo contenido se resume a continuación, se encuentra disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dentro de la sección “*Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios*”, en www.aemps.gob.es. La información detallada de las indicaciones y condiciones de uso autorizadas de cada medicamento se puede consultar en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: *Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS*.

Tras las conclusiones alcanzadas durante la revisión realizada a nivel europeo y como consecuencia de las últimas evidencias disponibles relativas al riesgo de tromboembolismo asociado a los AHC se ha concluido que:

- Se confirma el conocimiento previo de que el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) de todos los AHC de dosis <50 µg (mcg) de **etinilestradiol** es bajo.
- Existen evidencias sólidas para diferenciar el riesgo de TEV entre los distintos AHC, en función del tipo de progestágeno que contienen. Los datos disponibles actualmente indican que los AHC que contienen los progestágenos **levonorgestrel**, **noretisterona** o **norgestimato** se asocian con el riesgo más bajo de TEV entre los AHC.
- Cuando se prescriben AHC, se debe prestar especial atención a los factores de riesgo individuales de la mujer en el momento de la prescripción, en particular en relación al TEV, y a las diferencias de riesgo de TEV asociados a los distintos medicamentos.
- No es necesario que una mujer que utiliza un anticonceptivo combinado sin problemas deje de utilizarlo.
- No existen evidencias que permitan establecer diferencias en el riesgo de tromboembolismo arterial (TEA) entre los AHC de dosis <50 µg (mcg) de **etinilestradiol**.
- Los beneficios asociados al uso de un AHC superan ampliamente los riesgos de presentar reacciones adversas graves en la mayoría de las mujeres. Debe ponerse mayor énfasis en la importancia de los factores de riesgo individual de cada mujer y la necesidad de volver a evaluarlos de forma periódica; asimismo es importante aumentar la concienciación sobre los signos y síntomas de TEV y TEA, que deben ser explicados a las mujeres a la hora de prescribir un AHC.

Se debe tener siempre en cuenta la posibilidad de un tromboembolismo asociado a un AHC en mujeres que presenten síntomas.

Para facilitar el diagnóstico temprano, se debe preguntar a todas las mujeres con signos y síntomas si están tomando algún medicamento “o si están utilizando un anticonceptivo hormonal combinado”. Es necesario recalcar que una parte significativa de los acontecimientos tromboembólicos no están precedidos por ningún signo o síntoma obvio.

La decisión del medicamento a prescribir debe tomarse únicamente después de hablar con la mujer del nivel de riesgo de TEV y TEA asociado a distintos medicamentos, de sus factores de riesgo individuales, y después de explorar sus preferencias.

Los medicamentos disponibles en España como AHC con estos progestágenos son los siguientes:

- **Levonorgestrel**: Levobel, Linelle, Loette, Microgynon, Ovoplex, Triagynon, Triciclor;
- **Norgestimato**: Edelsin; Etonogestrel: Nuvaring (sistema de liberación vaginal);
- **Norelgestromina**: Evra (parche);
- **Gestodeno**: Gestinyl, Gynovin, Harmonet, Meliane, Melodene, Melteva, Minesse, Minulet, Tevalet, Trigynovin, Triminulet, Etinilestradiol/Gestodeno EFG;
- **Desogestrel**: Bemasive, Gracial, Microdiol, Regulon, Suavaret, Desogestrel/etinilestradiol EFG;
- **Drospirenona**: Antin, Antinelle, Aranka, Arankele, Cleodette, Cleosensa, Daylette, Drelle, Dretine, Dretinelle, Drosiane, Drosianelle, Drospil, Drosure, Drosurelle, Eloine, Liofora, Yasmin, Yasminelle, Yaz, Yira, Etinilestradiol/drospirenona EFG;
- **Clormadinona**: Balianca, Belara, Elynor, Etinilestradiol/Clormadinona EFG;
- **Dienogest**: con EE (Ailyn, Danielle, Donabel), con Estradiol (Qlaria);
- **Nomegestrol**: Zoely.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Mensual de la AEMPS. Enero 2014. Cartas de Seguridad a los Profesionales. 13 febrero 2014. Disponible en la web: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinmensual/2014/enero/boletin-enero.htm#infoSeg> (consultado 06 marzo 2014).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. Nota Informativa MUH (FV) nº 27/2013, 14 octubre 2013. Disponible en la web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_27-2013-anticonceptivos.htm (consultado 06 marzo 2014)

CETUXIMAB (ERBITUX®): IMPORTANCIA DE COMPROBAR QUE EL GEN RAS (EXONES 2, 3 Y 4 DE KRAS Y NRAS) ES DE TIPO NATIVO ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO

El objetivo de esta carta es el de informar a los profesionales sanitarios acerca de los aspectos que han sido modificados sobre la indicación terapéutica

aprobada de Erbitux®: antes de iniciar el tratamiento con este medicamento es necesario determinar el estado mutacional del gen RAS.

Durante el mes de enero se han distribuido por parte de los Titulares de Autorización de Comercialización de **Erbitux® (cetuximab)**, esta carta de seguridad dirigida a los profesionales sanitarios.

Dicha carta, cuyo contenido se resume a continuación, se encuentra disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dentro de la sección *Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios*, en www.aemps.gob.es. La información detallada de las indicaciones y condiciones de uso autorizadas de cada medicamento se puede consultar en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: *Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS*.

La indicación terapéutica autorizada de **Erbitux®** es el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo:

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecán.
- En primera línea en combinación con FOLFOX.
- En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

El objetivo de esta carta es el de informar a los profesionales sanitarios acerca de los siguientes aspectos que han sido modificados sobre la indicación terapéutica aprobada de **Erbitux®**:

- Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento es necesario determinar el estado mutacional de RAS (KRAS y NRAS exones 2, 3 y 4) en un laboratorio con experiencia utilizando un método validado para comprobar que es de tipo nativo.
- Actualmente se requiere que el estado del exón 2 de KRAS sea de tipo nativo antes de comenzar el tratamiento con **Erbitux®**, sin embargo nuevos datos han demostrado que para que **Erbitux®** sea activo, el gen RAS debe ser de tipo nativo, como se ha indicado en el párrafo anterior.
- Se ha constatado una supervivencia global (OS, *overall survival*), supervivencia libre de progresión (PFS, *progression-free survival*) e índices de respuesta objetivos (ORR *objective response rates*) inferiores en los pacientes con mutaciones de RAS (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) que recibieron tratamiento combinado de **Erbitux®** y FOLFOX4 frente a FOLFOX4 en monoterapia.
- El tratamiento combinado de **Erbitux®** y quimioterapia con **oxaliplatino** (p. ej., FOLFOX4) está contraindicado en pacientes con CCRm y RAS mutado (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) o con estado de RAS desconocido.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Mensual de la AEMPS. Enero 2014. Cartas de Seguridad a los Profesionales. 13 febrero 2014 Disponible en la web: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinmensual/2014/enero/boletin-enero.htm#infoSeg> (consultado 06 marzo 2014).

TIOCOLCHICOSIDO (ADALGUR®): USO LIMITADO A 7 DÍAS PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE EFECTOS MITÓTICOS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha implementado en los textos de ficha técnica y prospecto del medicamento Adalgur® (tiocolchicósido 2 mg + paracetamol 500 mg por comprimido) los acuerdos del comité europeo PRAC de la revisión de la seguridad de este derivado de la colchicina en cuanto a efectos mitóticos, en la división celular, por lo que puede ser teratogénico.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha implementado los cambios sugeridos en el arbitraje¹ llevado a cabo con los medicamentos con **tiocolchicósido** debido a los datos sobre su capacidad de alterar la mitosis de las células.

El **tiocolchicósido** se utiliza como un relajante muscular en el tratamiento de condiciones musculares dolorosas. Se considera que actúa sobre los receptores en el sistema nervioso que están involucrados en la regulación de la función muscular.

El **tiocolchicósido** está autorizado a través de procedimientos nacionales en la República Checa, Francia, Grecia, Hungría, Italia, Malta, Portugal y España (**Adalgur®**). Está disponible para su uso por vía oral o por inyección intramuscular. En algunos países también se encuentra disponible como preparados tópicos para ser aplicados a la piel, pero estos últimos preparados que no se ven afectadas por esta revisión.

Las recomendaciones del CHMP de la EMA, Comité de Medicamentos de uso Humano, formado por representantes de todos los estados miembros, se basaron en una revisión de los datos disponibles de los estudios preclínicos y clínicos, de la literatura publicada y de la experiencia postautorización, y de consultas a un grupo de trabajo de expertos sobre seguridad de los medicamentos. Los estudios preclínicos indican que el metabolito del tiocolchicósido 3-demetiltiocolchicina (M2, SL59.0955) puede estar asociado con aneuploidía (número anormal de cromosomas y la pérdida de heterocigosidad) en células que se dividen, a niveles de exposición no mucho mayores que los conseguidos en el cuerpo con el máximo dosis orales recomendadas. La aneuploidía es un factor de riesgo establecido para la teratogenicidad, embriotoxicidad o aborto espontáneo, y deterioro de la fertilidad masculina. En teoría, también aumenta el riesgo de cáncer, aunque cualquier

aumento significativo del riesgo de cáncer sería, en general, dependiendo de la exposición a largo plazo a la sustancia causal. Los metabolitos del **tiocolchicosido** no se asociaron con efectos mutagénicos (cambios en los genes) o clastogenicidad (daño estructural en los cromosomas). El Comité llegó a la conclusión de que, a la luz de la evidencia actual el beneficio-riesgo de los medicamentos se mantuvo positivo siempre se tomen las medidas adecuadas de reducción del riesgo, incluida la restricción de la dosis máxima y duración del uso y el uso contraindicado durante el embarazo y la lactancia y en niños.

La información detallada en el prospecto y en la ficha técnica de las indicaciones y condiciones de uso autorizadas del medicamento **Adalgur®** se puede consultar en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

■ RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES

- El **tiocolchicosido** por vía sistémica sólo se recomienda como tratamiento adyuvante para las contracturas musculares agudas en la patología de la columna vertebral, para los adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad.
 - No se recomienda para el tratamiento a largo plazo de las condiciones crónicas.
 - La dosis oral máxima recomendada es de 8 mg cada 12 horas, con una duración del tratamiento que no debe ser de más de 7 días consecutivos. Cuando se administra por vía intramuscular, la dosis máxima debe ser de 4 mg cada 12 horas, durante un máximo de 5 días.
 - Los medicamentos que contienen **tiocolchicosido (Adalgur®)** no deben utilizarse durante el embarazo y ni la lactancia, ni en mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas apropiadas.
 - Los pacientes tratados con **tiocolchicosido (Adalgur®)** por vía sistémica deben revisar su tratamiento en la próxima cita programada, y se deben considerar los tratamientos alternativos adecuados.
 - Los farmacéuticos deben aconsejar a los pacientes que presentan un uso repetido de prescripciones que consulten con su médico.
 - Los médicos se les enviará una carta dándoles más información sobre la restricción de indicación de **tiocolchicosido** por vía sistémica. También se prepararán materiales educativos para los prescriptores y para los pacientes.
 - Los nuevos resultados no se aplican a las preparaciones tópicas de tiocolchicosido.
- Una nueva evidencia ha demostrado que **tiocolchicosido** se transforma en el cuerpo en una sustancia llamada M2, que en cantidades suficientes puede afectar el material genético de las células. Esto se traduce en un número anormal o una disposición anormal de los cromosomas, lo que puede reducir la fertilidad en los hombres y, en caso de que suceda durante el embarazo, puede dañar al bebé en el útero. En teoría, la exposición a largo plazo puede aumentar el riesgo de cáncer, aunque actualmente no hay pruebas de ello.
 - Con el fin de minimizar la cantidad de M2 producida en el cuerpo, y por lo tanto los riesgos asociados, actualmente los medicamentos que contienen **tiocolchicosido (Adalgur®)** sólo se recomiendan para uso a corto plazo como complemento de otros tratamientos para el dolor debido a la tensión permanente de los músculos en los que hay problemas en la columna vertebral, en adultos y adolescentes de 16 años de edad.
 - Actualmente, el tratamiento debe darse sólo durante 7 días por vía oral o 5 días por inyección intramuscular. Los pacientes que están tomando **tiocolchicosido (Adalgur®)** para una condición a largo plazo deben revisar su tratamiento por parte de su médico en la próxima cita programada.
 - Los medicamentos que contienen **tiocolchicosido (Adalgur®)** nunca deben tomarse si usted está embarazada o en periodo de lactancia. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos mientras estén tomando estos medicamentos.
 - Los medicamentos que contienen **tiocolchicosido (Adalgur®)** para su aplicación a la piel, no producen los mismos niveles de M2 en el cuerpo y no se cree que afecta el material genético de las células. Estos medicamentos por lo tanto, no se ven afectados por estas recomendaciones. No existe ninguno en España.
 - Los pacientes que tienen alguna duda, deben consultar con su médico o farmacéutico.

Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends restricting use of tiocolchicoside by mouth or injection. Medicine only to be used at low doses for additional short-term relief of painful muscle contractures. Comunicación EMA/706409/2013, 22 November 2013. Disponible en la página web de la EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Thiocolchicoside-containing_medicines/WC500155447.pdf (consultado 06 marzo 2014).

■ RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

- El **tiocolchicosido** es un medicamento que se utiliza en algunos países de la UE para condiciones asociadas con el dolor muscular.

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 médicamente importantes y las transmisiones 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 el 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 le 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 on-line 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.