

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

ALTERACIONES GRAVES DEL RITMO CARDIACO EN TRATAMIENTOS CON SOFOSBUVIR PARA LA HEPATITIS C (SOVALDI®, HARVONI®) AL COMBINARSE CON AMIODARONA (TRANGOREX®)

La FDA de los EEUU advierte de una reducción grave de la frecuencia cardiaca cuando se usa el medicamento antiarrítmico amiodarona junto con tratamientos anti-hepatitis C que contienen sofosbuvir solo (Sovaldi®) o en combinación con otro fármaco antivirico de acción directa (Harvoni®, con ledipasvir)

La FDA, agencia reguladora de los EEUU, ha informado¹ que se puede ocasionar una reducción grave de la frecuencia cardiaca cuando el medicamento antiarrítmico **amiodarona (Trangorex®)** se administra junto con el fármaco anti-hepatitis C con **sofosbuvir (Sovaldi®, o Harvoni® (sofosbuvir 400 mg + ledipasvir 90 mg))** o en combinación con otro antivirico de acción directa para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C.

La FDA está reuniendo información sobre la reducción grave de la frecuencia cardiaca, conocida como bradicardia sintomática, para incluirla en la información para prescribir del **Harvoni®** y del **Sovaldi®**, y recomendando que los profesionales sanitarios no deberían prescribir estos medicamentos en combinación con otro antivirico de acción directa, tal como el fármaco experimental **daclatasvir** o **simeprevir (Olysio®)**, junto con tratamiento de **amiodarona**. Los pacientes no deben dejar de tomar ninguno de sus medicamentos sin antes consultar con su médico prescriptor. La agencia canadiense, Health Canada, ha emitido, días después una nota informativa² similar.

Los medicamentos **Sovaldi®** y **Harvoni®** se utilizan para tratar la hepatitis C crónica, una infección viral que puede durar toda la vida y acarrear problemas hepáticos graves, como cirrosis o cáncer de hígado. Estos medicamentos reducen la concentración del virus de la hepatitis C en el organismo, al impedir que el virus se multiplique.

El medicamento **Harvoni® (sofosbuvir 400 mg + ledipasvir 90 mg)** es una combinación de dos medicamentos antiviricos que impiden que el virus de la hepatitis C se multiplique en el organismo, y se emplea para tratar el genotipo 1 de la infección crónica causada por el virus de la hepatitis C en los adultos.

El medicamento **Sovaldi® (sofosbuvir)** es un medicamento antivirico que impide que el virus de la hepatitis C se multiplique en el organismo. **Sovaldi®** debe utilizarse en conjunción con otros medicamentos para la hepatitis C, y no debe usarse por sí solo para tratar la infección por la hepatitis C.

Después de la comercialización de estos medicamentos se han reunido notificaciones de sospechas de reacciones adversas sobre casos de bradicardia sintomática grave y potencialmente mortal, cuando se utilizó el antiarrítmico **amiodarona (Trangorex®)** simultáneamente con tratamientos de **Harvoni®** o **Sovaldi®**, en combinación con otro antivirico de acción directa. Los casos notificados incluyeron el fallecimiento de un paciente debido a un paro cardiaco, y otros tres en los que fue necesario implantar un marcapasos para regular su ritmo cardiaco. Los demás pacientes se recuperaron después de dejar de tomar uno de ambos tratamientos, ya sea los medicamentos contra la hepatitis C o la amiodarona, o ambos. La causa de estos incidentes no pudo determinarse.

La información sobre este grave riesgo de sufrir bradicardia se ha incorporado en EEUU a las secciones de *Advertencias y precauciones*, *Interacciones farmacológicas* y *Experiencia posterior a la comercialización* de la ficha técnica de **Harvoni®** y de **Sovaldi®**. Se continuará con la evaluación de los riesgos de sufrir una bradicardia sintomática grave con **Harvoni®** y **Sovaldi®**, y el motivo por el cual el uso de la amiodarona ocasionó estos incidentes cardiacos con estos medicamentos contra la hepatitis C.

■ RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS:

La FDA resume la información con la que trasmite recomendaciones a los profesionales sanitarios:

- Los casos de bradicardia pueden presentarse en las primeras horas o días después de iniciar el tratamiento con estos anti-hepatitis C, pero se han observado casos hasta dos semanas después del inicio.
- El mecanismo de este efecto bradicárdico se desconoce.
- Los medicamentos **Harvoni®** o **Sovaldi® (sofosbuvir)**, combinado con otro medicamento contra la hepatitis C, tal como el medicamento experimental **daclatasvir** o el **Olysio® (simeprevir)**, no deben administrarse junto con amiodarona.

- No se han notificado casos similares de bradicardia sintomática en pacientes que reciben **Sovaldi®** con **ribavirina** o con **interferón pegilado y ribavirina**.
- Informe a sus pacientes que requieran atención médica de inmediato si presentan indicios y síntomas de bradicardia sintomática, incluyendo:
 - Sensación de desfallecimiento o desmayos (síncopes)
 - Mareos o aturdimiento
 - Malestar
 - Debilidad
 - Cansancio excesivo
 - Dificultad para respirar
 - Confusión o problemas de la memoria
- Para los pacientes que toman **amiodarona** y no tienen otras opciones de tratamiento alternativas, y a quienes les será administrada junto con **Harvoni®** o **Sovaldi®** en combinación con otro antivírico de acción directa:
 - Informe a los pacientes sobre el riesgo de sufrir una bradicardia sintomática grave.
 - Se recomienda la vigilancia cardiaca en un entorno hospitalario durante las primeras 48 horas de administración conjunta, después de lo cual se mediría la frecuencia cardiaca en un entorno ambulatorio o por cuenta propia todos los días, por lo menos durante las dos primeras semanas de tratamiento.
- Para los pacientes que estén utilizando bien sea **Harvoni®** como **Sovaldi®** en combinación con otro antivírico de acción directa y que tienen que iniciar una terapia con **amiodarona** debido a que no tienen otras opciones alternativas de tratamiento, hay que llevar a cabo una vigilancia cardiaca parecida a la descrita en el punto anterior.
- Debido a la vida media prolongada de la **amiodarona**, los pacientes que discontinúen su uso justo antes de empezar a tomar **Harvoni®** o **Sovaldi®** en combinación con otro antivírico de acción directa, también deben someterse a una vigilancia cardiaca parecida a la descrita anteriormente.
- Recomiende a los pacientes a leer el folleto informativo que reciben junto con su receta de amiodarona y medicamentos para la hepatitis C, pues quizás contenga nueva información.
- Notifique al programa MedWatch de la FDA sobre las reacciones adversas relacionadas con la administración conjunta de **amiodarona** y medicamentos para la hepatitis C.

■ RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

- Debe comentar con su médico prescriptor o profesional sanitario cualquier pregunta o inquietud que tenga sobre su tratamiento para la hepatitis C si también está tomando **amiodarona**. Su profesional sanitario determinará el plan de tratamiento más apropiado para usted.
- Antes de iniciar el tratamiento con **Harvoni®** o **Sovaldi®**, los pacientes deben decirle a su profesional sanitario si:
 - tienen otros problemas hepáticos aparte de la hepatitis o si han recibido un trasplante de hígado
 - padecen insuficiencia renal o si están en diálisis
 - tienen el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- No deje de tomar ninguno de sus medicamentos sin antes consultar con su profesional de la salud, incluso si presenta indicios y síntomas que podrían sugerir una bradicardia sintomática, un ritmo cardiaco lento.
- Se debe buscar atención médica de inmediato si se presentan indicios o síntomas de bradicardia, tales como:
 - Sensación de desfallecimiento o desmayos
 - Mareos o aturdimiento
 - Malestar
 - Debilidad
 - Cansancio excesivo
 - Dificultad para respirar
 - Dolor de pecho
 - Confusión o problemas de la memoria
- Otros medicamentos pueden afectar la manera en que actúan **Harvoni®** o **Sovaldi®**. Dígame a su profesional sanitario todos los medicamentos que toma, incluyendo fármacos de venta con o sin receta, vitaminas y suplementos con plantas medicinales, tales como **hipérico** o **hierba de san Juan** (*Hypericum perforatum*). Los fármacos que son inductores potentes de la glicoproteína-P en el intestino, como la **rifampicina**, **hierba de San Juan**, **carbamazepina** y **fenitoína** no se deben administrar junto con **sofosbuvir**.
- Lea el folleto de información para el paciente que recibe junto con cada receta de amiodarona y medicamentos para la hepatitis C, pues encontrará nueva información.

Referencias

1. **FDA Drug Safety Communication.** FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir Harvoni or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. Safety Announcement, 24 March 2015. Disponible en la web: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM439492.pdf> (consultado 6 abril 2015).
2. **Health Canada.** Amiodarone - Slow Heart Rate in Patients Taking Amiodarone Together with Harvoni or Sovaldi and a Direct Acting Antiviral. Dear Healthcare Professional Letter, April 2, 2015. Disponible en la web: <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/52801a-eng.php> (consultado 6 abril 2015)

INMUNOGLOBULINAS HUMANAS POLIVALENTES Y RIESGO DE TROMBOSIS

La agencia canadiense, Health Canada, ha informado a los profesionales sanitarios del riesgo de trombosis o formación de coágulos en sangre durante tratamiento con inmunoglobulinas humanas no hiperinmunes, independientemente de la vía de administración. En particular sobre todo si hay factores de riesgo como obesidad, edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, períodos prolongados de inmovilización, uso de estrógenos, antecedentes de enfermedad cardíaca, alteraciones de la coagulación de la sangre, catéteres a largo plazo en una vena central, o enfermedades que espesan la sangre.

Recientemente la agencia canadiense, *Health Canada*, ha remitido información¹ a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de cuadros de trombosis y de coágulos sanguíneos con el uso de inmunoglobulinas humanas polivalentes no hiperinmunes. Se ha iniciado una revisión de la seguridad de estos medicamentos para examinar la información en la monografía del producto en Canadá sobre el riesgo de eventos por coágulos de sangre (trombosis) para todos los preparados con inmunoglobulinas humanas no hiperinmunes. La revisión fue motivada por la evaluación continua de información referente a éstos preparados y estos efectos adversos, incluidos los datos proporcionados por los laboratorios fabricantes, dos publicaciones científicas y médicas, así como medidas reguladoras tomadas por la FDA de los EEUU.

Las inmunoglobulinas polivalentes corresponden a un grupo grande y diverso de hemoderivados (derivados obtenidos de la sangre humana) y su uso en clínica varía ampliamente de una región a otra.

Basándose en la información revisada, se concluyó que hay suficiente evidencia para la actualización de la información relativa a todos los preparados con inmunoglobulinas.

La agencia *Health Canada* ha llevado a cabo las siguientes acciones:

- La información de la ficha técnica en todos los medicamentos con inmunoglobulinas se ha actualizado incluyendo una “Advertencia especial” y una actualización de las secciones de “Advertencias y Precauciones” con información sobre el riesgo de trombosis, la descripción del tipo de eventos que pueden ocurrir, así como los factores de riesgo. Se deben recordar los siguientes factores de riesgo de formación de coágulos en la sangre o trombosis: la obesidad, la edad avanzada, la hipertensión arterial, la diabetes, los períodos prolongados de inmovilización, la utilización de estrógenos, los antecedentes de enfer-

medad cardíaca, alteraciones de la coagulación de la sangre, porta catéteres a largo plazo en una vena central, o padecer enfermedades que espesan la sangre.

- Publicará una comunicación de riesgos para informar sobre el riesgo de trombosis con estos medicamentos con inmunoglobulinas.
- Mantendrá un seguimiento o monitoreo continuo de los casos de trombosis asociados al uso de inmunoglobulinas, con un enfoque particular en los preparados para administración intramuscular y subcutánea.

En España los medicamentos con inmunoglobulina humana polivalente son (en diferentes concentraciones, y diferentes vías intravenosa, subcutánea): **Flebogamma Dif[®], Gammagard S/D[®], Hizentra[®], Igamplia[®], Intratect[®], Kiovig[®], Octamagoc[®], Plangamma[®], Privigen[®].**

Referencias

1. Health Canada: Safety information on the risk of blood clots with immunoglobulin products. Information Update. October 9, 2014. Disponible en la página web: <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41783a-eng.php> (consultado 6 abril 2015).

MIOPATÍA NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA (MNIM) ASOCIADA AL USO DE ESTATINAS (ATORVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, PITAVASTATINA, PRAVASTATINA Y SIMVASTATINA)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de las recomendaciones del comité europeo de farmacovigilancia, el PRAC de la EMA, sobre un efecto que se ha asociado a todas las estatinas, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), que se manifiesta con debilidad muscular proximal, que persiste incluso con la retirada del tratamiento.

Recientemente la AEMPS ha informado¹ a los profesionales sanitarios y ciudadanos sobre las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) relativas a casos de **miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)**.

Es conocido el potencial de las estatinas de provocar miotoxicidad: elevación asintomática de creatina-kinasa, mialgia y rabdomiolisis. Si bien en la ficha técnica de **rosuvastatina** y de algunas presentaciones de **atorvastatina** ya se recogía que han sido notificados en raras ocasiones, casos de MNIM durante o después del tratamiento con estatinas, durante la evaluación de uno de los infor-

mes periódicos de seguridad (IPS) de **Pravafenix® (fenofibrato+pravastatina)** se identificó un artículo que sugería que la MNIM podía considerarse un efecto de clase. Con posterioridad se publicaron nuevos casos de MNIM en pacientes que recibían tratamiento con estatinas, y que apuntaban a que efectivamente podría tratarse de tal efecto²⁻⁶.

La **miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)** se caracteriza clínicamente por la aparición de debilidad muscular proximal y niveles elevados de creatina kinasa sérica que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) tras llevar a cabo una minuciosa evaluación sobre el asunto, ha concluido que se debe incluir el riesgo de desarrollar MNIM en la ficha técnica y en el prospecto de los medicamentos que contienen **atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina o lovastatina**.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina y simvastatina: miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM). Boletín mensual de la AEMPS del mes de enero de 2015, 10 febrero 2015. Disponible en la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/enero/boletin-enero.htm#otralInfoSeg> (consultado 6 abril 2015).
2. Padala S, et al. Statins as possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis* 2012; 222: 15-21.
3. Hinschberger O. et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with antibodies to hydroxyl-glutaryl-coenzyme A reductase. *Rev Med Interne* 2013. Jul 30.
4. Lahaye C. et al. Immune mediated myopathy related to anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies as an emerging cause of necrotizing myopathy induced by statins. *Joint Bone Spine* 2013. Aug 13.
5. Scripko PD, et al. Mystery case: a 63-year-old man with progressive proximal pain and weakness. *Neurology* 2014; 82: e26-e29.
6. Fernandes GH, et al. Statin-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Mod Rheumatol* 2014. Feb. 11.

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 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.