

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

## RIESGO DE BRADICARDIA SEVERA Y BLOQUEO CARDIACO ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE ▶HARVONI®, Y LA COMBINACIÓN DE ▶SOVALDI® MÁS ▶DAKLINZA®, CON AMIODARONA

Como ampliación de la información incluida en el PAM nº 382 relativa a las medidas reguladoras tomadas por la FDA de los EE. UU. ante este asunto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de la decisión tomada en la Unión Europea con recomendaciones similares, para evitar episodios de bradicardia, tal como se describen en las recomendaciones siguientes.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> del resultado de la evaluación confirmando el riesgo de presentar bradicardia severa y bloqueo cardíaco con la administración de **Harvoni® (sofosbuvir y ledipasvir)**, y la combinación de **Sovaldi® (sofosbuvir) y Daklinza® (daclatasvir)**, en pacientes que se encuentren en tratamiento previo con amiodarona.

La identificación de este riesgo se realizó tras la notificación de ocho casos de sospechas de reacciones adversas. El posible mecanismo de acción relacionado con estos efectos se desconoce, y actualmente se está investigando la existencia de casos adicionales.

### ■ RECOMENDACIONES

La AEMPS ha recomendado a los profesionales sanitarios:

- Realizar seguimiento de aquellos pacientes en tratamiento con amiodarona a los que se les instaure terapia concomitante con **Harvoni®** o con una combinación de **Sovaldi®** y **Daklinza®**. Asimismo y dada la prolongada vida media de este **antiarrítmico**, se deberá vigilar también a aquellos pacientes que inicien terapia con los citados antivirales y hayan suspendido amiodarona en los meses previos.
- En pacientes que se encuentren en tratamiento con **Harvoni®** o con la combinación de **Sovaldi®** y **Daklinza®**, administrar **amiodarona**, sólo si otros antiarrítmicos están contraindicados o no han sido tolerados por el paciente.

- Si su administración es inevitable, los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados, especialmente durante la primera semana de tratamiento. A aquellos que presenten alto riesgo de desarrollar bradicardia se les realizará la monitorización en un entorno clínico apropiado, durante las 48 horas posteriores a la instauración concomitante de amiodarona.
- Informar a los pacientes que se encuentren en tratamiento con **amiodarona y Harvoni®** o con **amiodarona** más **Sovaldi®** y **Daklinza®** acerca del riesgo de bradicardia, y advertirles de que deben consultar con un médico, en caso de experimentar síntomas sugerentes.

### Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardíaco asociado a la administración de Harvoni y la combinación de Sovaldi más Daklinza con amiodarona. Nota informativa MUH (FV), nº 6/2015, 27 de abril de 2015, corregida 30 de abril de 2015. Disponible en la página web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NIMUH\\_FV\\_06-antivirales-VHC-amiodarona.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NIMUH_FV_06-antivirales-VHC-amiodarona.htm) (consultado 09 junio 2015).

## EVENTOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS A LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS CON ALTO CONTENIDO EN SODIO

En la Unión Europea, el comité PRAC de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado las evidencias a partir de estudios recientemente publicados sobre la relación entre la ingesta de sodio en ciertos medicamentos y la incidencia de eventos cardiovasculares, en particular hipertensión arterial. En particular en pacientes con dietas restrictivas en sodio. Se han acordado recomendaciones para que figuren en la información de los medicamentos, tanto en ficha técnica como en prospecto.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> a los profesionales sanitarios sobre el resultado de la evaluación de la información existente en cuanto a la relación entre el contenido en sodio de ciertos medicamentos y la incidencia de eventos cardiovasculares, como hipertensión arterial.

A raíz de un estudio publicado en 2013 que mostraba la relación entre sodio y problemas cardiovasculares y en particular hipertensión arterial, se inició una revisión del posible impacto del contenido de sodio como excipiente de los medicamentos para mejorar su solubilidad (en general preparados efervescentes, dispersables o para preparar soluciones).

El catión sodio se utiliza en medicamentos por distintas razones, pero se utiliza comúnmente para ayudar a la solubilidad. En consecuencia, los medicamentos efervescentes solubles, en particular, pueden contener altos niveles de sodio. Altos niveles de sodio en medicamentos podrían estar asociados con un riesgo de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión y los accidentes cerebrovasculares. Para que sea más fácil para los pacientes y los profesionales sanitarios ver cuánto sodio está presente en los medicamentos, está siendo actualizado el etiquetado en cuanto a la cantidad de sodio con un enfoque especial en los productos que se consideran tener un alto contenido de sodio. Esto permitirá que los pacientes y los profesionales de la salud puedan tomar decisiones informadas acerca de los medicamentos en términos de contenido de sodio, en el contexto de su riesgo cardiovascular individual y la disponibilidad de otras formulaciones con contenido inferior de sodio. El umbral para definir un alto contenido en sodio en los medicamentos es  $\geq 17\text{ mmol}$  de sodio en la dosis diaria máxima. Los 17 mmol de sodio son equivalentes al 20% de la recomendación de la OMS para la ingesta en la dieta diaria máxima de sodio para un adulto. Este umbral se ha elegido ya que muchas personas ya consumen demasiado sodio en su dieta. Por lo tanto, un medicamento que proporciona un 20% adicional o más de la cantidad diaria de sodio podría tener un impacto significativo, especialmente para pacientes con alto riesgo cardiovascular o los que tratan de mantener una dieta baja en sodio. Los medicamentos para los que se requieren las nuevas versiones de etiquetado sobre sodio son los que:

- contienen  $\geq 17\text{ mmol}$  de sodio a partir de cualquier fuente en la dosis máxima diaria y
- se utilizan a largo plazo (en uso diario continuo durante más de un mes) o la exposición regular (uso repetido de más de dos días, cada semana).

Se prevé que la mayoría de los productos que alcanzan o superan el umbral del 17 mmol serán formulaciones efervescentes o solubles en las que el sodio se ha añadido como un excipiente para ayudar a la solubilidad.

Sin embargo, el contenido total de sodio debe calcularse teniendo en cuenta todos los ingredientes en la formulación. Medicamentos que contienen alto contenido de sodio como preparaciones efervescentes o solubles son comúnmente los más utilizados para tratar condiciones de corto plazo, por ejemplo, la cistitis, el resfriados y la gripe, las preparaciones para diarrea e intestinales, serán excluidos de esta decisión, ya que estos productos normalmente no deberían tener que utilizarse durante largo plazo, dado que las condiciones que tratan siempre se deben ser de corta duración o autolimitada. Sin embargo, si la indicación o posología prevé el uso regular o a largo plazo, entonces deberían ser consideradas dentro del alcance de esta recomendación.

El alto contenido de sodio que contienen analgésicos y antiácidos efervescentes y solubles puede ser usado por los pacientes a largo plazo o de manera regular ya que las condiciones que se están utilizando para tratar puede ser un problema crónico.

La directriz sobre Excipientes se actualizará con los nuevos requisitos de etiquetado de sodio. El texto actualizado se debe implementar para principios activos y excipientes y debe reemplazar cualquier texto actual basado en la directriz actual sobre Excipientes. Los requisitos de etiquetado para los productos que contienen más que el umbral para el sodio serán idénticos independientemente de la fuente del sodio (sea por el principio activo o el excipiente).

Los laboratorios titulares de autorización de comercialización (TAC) deberán esperar a la publicación de la guía actualizada de Excipientes. La información en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos afectados por los criterios mencionados, serán actualizados en un periodo máximo de 12 meses a partir de la publicación de nueva guía de excipientes.

## ■ RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Una vez finalizada dicha revisión, el PRAC acordó que los medicamentos con alto contenido en sodio, definido como una dosis diaria igual o superior a 17 mmol (20% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS), y que se emplean en tratamientos a largo plazo ( $> 1$  mes) o se usan habitualmente (más de dos días a la semana), deben tener claramente especificado que se trata de medicamentos con un alto contenido en sodio.

Dicha información se considera relevante para aquellos pacientes que siguen dietas bajas en sodio. La advertencia permitirá a los profesiona-

les sanitarios y a los pacientes elegir el tratamiento más adecuado en función de su riesgo cardiovascular individual y de la disponibilidad de formulaciones bajas en sodio.

## Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Eventos cardiovasculares asociados a la administración de medicamentos con alto contenido en sodio. Boletín Mensual de la AEMPS, Abril 2015, 18 de mayo de 2015. Disponible en la página web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/abril/docs/boletin-mensual\\_abril-2015.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/abril/docs/boletin-mensual_abril-2015.pdf) (consultado 9 junio 2015).

## POMALIDOMIDA (▼IMNOVID®): RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA GRAVE, INSUFICIENCIA CARDIACA Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

**En la revisión periódica de los datos de seguridad de pomalidomida (▼Imnovid®), se ha identificado que puede provocar toxicidad hepática grave, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) e insuficiencia cardiaca. Por ello, la AEMPS, recomienda monitorizar periódicamente la función hepática de los pacientes durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. En caso de que sea necesario iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente o factores de riesgo, vigilar la evolución del paciente y la posible aparición de insuficiencia cardiaca. Descartar EPI en caso de inicio repentino o empeoramiento idiopático de los síntomas pulmonares en pacientes en tratamiento con pomalidomida y suspender el tratamiento hasta el diagnóstico definitivo.**

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de los resultados de la revisión de la información de seguridad relativa a **pomalidomida (▼Imnovid®)**, en cuanto a casos de toxicidad hepática grave, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) e insuficiencia cardiaca.

**Pomalidomida** es un agente inmunomodulador que, en combinación con dexametasona, se encuentra indicada en pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En una revisión europea llevada a cabo como parte de la evaluación periódica de seguridad de pomalidomida, se concluyó que puede provocar

toxicidad hepática grave, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) e insuficiencia cardíaca.

## Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Pomalidomida (▼Imnovid®): riesgo de toxicidad hepática grave, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial. Nota informativa MUH (FV), nº 5/2015, 24 de abril de 2015. Disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_05-pomalidomida.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_05-pomalidomida.pdf) (consultado 09 junio 2015).

## ANTICONCEPTIVOSORALES COMBINADOS Y TERAPIA HORMONAL DE SUSTITUCIÓN: RIESGO DE DESARROLLO DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

**Recientemente, la agencia reguladora de Australia ha informado sobre el riesgo de casos de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) y la utilización de contraceptivos combinados orales y los medicamentos para terapia hormonal de sustitución con combinaciones de estrógenos y progestágenos.**

La autoridad reguladora de Australia (*Therapeutic Goods Administration*, TGA) ha informado a los profesionales de la salud que la TGA está trabajando con los patrocinadores de los anticonceptivos orales combinados y la terapia hormonal de sustitución o reemplazo para asegurar que hay información en estos medicamentos, en relación con la información del producto en todo lo relativo a enfermedad inflamatoria intestinal.

La TGA ha evaluado la investigación publicada recientemente que vincula un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII, o en inglés IBD), incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn con el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC). Durante la evaluación de esta información, el TGA identificó los datos correspondientes que sugerían que la terapia hormonal de sustitución (THS) fue también un factor de riesgo potencial para el desarrollo de la EII. Los datos publicados en la literatura sugieren que estos riesgos pueden aumentar en las mujeres que han sido fumadoras.

Los anticonceptivos solo con progestágenos, y los productos de THS y medicamentos con **tibolona**, como principio activo, no se evaluaron en concreto, por lo tanto, la TGA no pudo determinar el riesgo de EII con estos productos.

Un documento adicional concluyó que no hubo diferencia en el riesgo de EII entre productos de THS solo con estrógeno frente a la combinación de estrógeno/progestágeno.

La TGA ha encontrado que los datos publicados en la literatura tenían limitaciones. Aunque la investigación no ha confirmado una relación causal y la patogénesis de la EII quedó definida incompletamente, la TGA concluyó que los profesionales sanitarios deben ser conscientes de esta información.

Aunque en los documentos con Información del Producto (IP) para la mayoría de medicamentos AOC incluyen una referencia a la asociación entre estos fármacos y la EII, esta información no es consistente a través de todos estos productos.

Mientras tanto, ningún medicamento para THS con combinaciones de estrógeno/progestágeno contiene información sobre una potencial asociación con la EII.

La TGA está negociando con los laboratorios comercializadores de los AOC y de los medicamen-

tos para THS con combinaciones de estrógeno/progestágeno para garantizar que se proporciona una información adecuada en su IP.

## ■ RECOMENDACIONES

La TGA informa a los profesionales sanitarios que están trabajando con los laboratorios titulares de comercialización de los contraceptivos orales combinados y de los medicamentos para terapia hormonal de sustitución para asegurar que la información respecto al riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal está incluida en los documentos de información del producto.

## Referencias

1. Therapeutic Goods Administration, TGA: Combined oral contraceptives and hormone replacement therapy- inflammatory bowel disease. *Medicines Safety Update* 2015 Febr; 6 (1): 25. Disponible en la página web de la TGA: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-6-number-1-february-2015> (consultado 09 junio 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\\_serv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serv.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.