

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

VACUNA FREnte AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (CERVARIX®, GARDASIL®): INICIO DE UNA REVISIÓN EUROPEA DE ASPECTOS ESPECÍFICOS DE SEGURIDAD

A través de una Nota, la AEMPS ha informado sobre el inicio de la revisión europea de la información disponible sobre el "síndrome de dolor regional complejo" y el "síndrome de taquicardia postural ortostática", y su posible relación con la administración de las vacunas frente al virus del papiloma humano.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ del inicio del proceso europeo de evaluación de toda la información disponible sobre dos tipos de síndromes que se han relacionado con la utilización de la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) (en España, **Cervarix®** y **Gardasil®**).

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha iniciado una revisión de los datos de seguridad de las vacunas **Cervarix®** y **Gardasil®**, con objeto de clarificar ciertos aspectos de seguridad en su uso. Esta revisión no tiene como objetivo la evaluación del balance beneficio-riesgo de estas vacunas, el cual se sigue considerando favorable. Actualmente no hay ningún cambio en las recomendaciones de uso de estas vacunas.

En esta revisión, que forma parte de los procedimientos habituales del PRAC para analizar los datos disponibles relacionados con la seguridad de los medicamentos, se analizará toda la información disponible sobre dos síndromes y su posible relación con la administración de estas vacunas: el "síndrome de dolor regional complejo" (en inglés CRPS) y el "síndrome de taquicardia postural ortostática" (en inglés POTS)*.

La razón por la que se ha iniciado esta evaluación ha sido la notificación de algunos casos en los que apareció alguno de estos dos síndromes en niñas vacunadas con la vacuna frente al VPH. La notificación de estos síndromes ya se evaluó previamente como parte de las actividades habituales de farmacovigilancia sin poder concluir una relación causal con la vacunación. Hay que tener en cuenta que estos síndromes se pueden presentar también en personas no vacunadas. No obstante, se ha considerado importante actualizar el análisis para aclarar si su frecuencia es mayor a la esperada en personas vacunadas frente al VPH.

* CRPS: trastorno de dolor crónico que se cree es el resultado de una alteración en el funcionamiento en el sistema nervioso central o periférico. Las características típicas incluyen cambios dramáticos en el color y la temperatura de la piel en la extremidad o parte del cuerpo afectada, acompañados por un dolor candente severo, sensibilidad de la piel, sudoración e inflamación.

POTS: trastorno que presenta intolerancia ortostática (OI) como su síntoma principal. El síntoma principal de OI es mareo o desmayo. En POTS, la sensación de mareo o desmayo también se acompaña de un rápido aumento del ritmo cardíaco.

El número de casos notificados de POTS y de CRPS en mujeres vacunadas ha sido de 66 y 95 respectivamente en todo el mundo, no obstante estas condiciones clínicas pueden ser difíciles de definir y diagnosticar. El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido dos notificaciones de CRPS y una de POTS desde el comienzo de la utilización de estas vacunas.

En todo el mundo se estima que se han vacunado hasta la fecha 72 millones de personas. En España, desde 2007 y hasta julio de 2015 se han liberado alrededor de 5.691.000 dosis de vacunas para su administración. El cáncer de cérvix es la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, a pesar de la existencia de programas de cribado para el diagnóstico prematuro del mismo.

Una vez se concluya esta revisión, se decidirá si es necesario actualizar la información de la ficha técnica y prospecto para que tanto las mujeres como los profesionales sanitarios dispongan de la información más actualizada.

■ RECOMENDACIONES

La AEMPS informará sobre las conclusiones de esta revisión.

El inicio de esta revisión no conlleva en el momento actual ningún cambio en las condiciones de autorización de las vacunas frente al VPH y su balance beneficio-riesgo se considera positivo.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vacuna frente al virus del papiloma humano: inicio de una revisión europea de aspectos específicos de seguridad. Nota informativa MUH (FV), nº 8/2015, 13 de julio de 2015. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_08-vacuna-papiloma-humano.pdf (consultado 25 agosto 2015).

METOCLOPRAMIDA: RIESGO DE EFECTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS

La agencia reguladora australiana ha informado de los cambios incorporados en la ficha técnica de los medicamentos con metoclopramida, antinauseoso, tanto en aquellos de prescripción (Primperan®), como de uso sin receta (denominados OTC), para reducir los efectos adversos de tipo neurológico, como discinesias tardías, y alteraciones extrapiramidales. De forma similar a los cambios que se realizaron en la Unión Europea, desde finales de 2011 hasta 2013, restringiendo las indicaciones terapéuticas, la dosis y la duración de tratamiento para reducir y minimizar los efectos adversos de tipo neurológico.

La agencia australiana de medicamentos (TGA, *Therapeutic Goods Administration*) ha decidido¹ revisar las indicacio-

nes y posología, y limitar la duración de los tratamientos con los medicamentos con metoclopramida.

La TGA ha informado que la ficha técnica o *Product Information (PI)*, de los medicamentos con metoclopramida ha sido actualizado para incluir una nueva contraindicación y cambios de la dosificación y la duración de su utilización, para reducir el riesgo de eventos adversos neurológicos.

La **metoclopramida** es un medicamento gastroprocinético ampliamente utilizado como antiemético. Tiene un número de indicaciones autorizadas, siendo las más comunes para controlar las náuseas y los vómitos que pueden estar asociados con las situaciones siguientes:

- intolerancia a fármacos esenciales con propiedades eméticas
- uremia
- enfermedad por radiación
- enfermedad maligna
- vómitos postoperatorios
- partos
- enfermedades infecciosas

La TGA ha completado recientemente un análisis de los resultados de la revisión que ya realizó la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) con los medicamentos con **metoclopramida**. En diciembre de 2013, la Comisión Europea adoptó finalmente la recomendación de la EMA de llevar a cabo cambios para restringir la dosis y la duración de uso de **metoclopramida**, para reducir el riesgo de eventos adversos neurológicos que puedan ser potencialmente graves, incluyendo trastornos extrapiramidales y discinesia tardía, así como rara trastornos del ritmo cardíaco. Los trastornos extrapiramidales, incluyendo la discinesia tardía, puede continuar incluso después de interrumpir el tratamiento con **metoclopramida** y puede llegar a no ser reversible.

Desde enero de 1971 al 16 de octubre de 2014, el TGA ha recibido 2.190 notificaciones de casos distintos de sospechas de reacciones adversas asociadas con **metoclopramida**. Entre estas notificaciones, había 16 casos de discinesia tardía asociada con el uso de la **metoclopramida**, y 86 casos de otros trastornos extrapiramidales. También había nueve notificaciones de paro cardíaco y otras 63 notificaciones de arritmias cardíacas.

La TGA ha trabajado en estrecha colaboración con el laboratorio titular del medicamento para actualizar la Información de Producto (PI) para los medicamentos con metoclopramida con receta y de los requisitos del etiquetado para los productos OTC (sin receta) con metoclopramida.

Los siguientes cambios han sido incorporados en la PI para los medicamentos con **metoclopramida** con prescripción médica, de forma similar a lo decidido en Canadá recientemente²:

- Contraindicado para los niños menores de un año.
- Para los adultos jóvenes (edad menor de 20 años) y los niños mayores de un año de edad, sólo se indica como terapia de segunda línea.
- La dosis diaria total, especialmente para los niños y adultos jóvenes, no debería normalmente exceder 0,5 mg / kg peso corporal, con una máxima de 30 mg al día.
- La dosis máxima para los adultos es de 10 mg tres veces al día.
- La duración recomendada de duración es ahora cinco días en todos los grupos de edad.

- No se debe superar las dosis de 0,5 mg/kg de peso en niños, para evitar síntomas extrapiramidales, si bien pueden ocurrir a esta dosis.

Todos estos cambios se han motivado por la evaluación iniciada en 2011 en la Unión Europea (UE) por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que ha revisado el balance beneficio-riesgo de metoclopramida en sus indicaciones autorizadas tanto para adultos como para pediatría. Así, en octubre de 2011, en España ya se remitieron cartas a todos los profesionales sanitarios españoles informando de los cambios a nivel pediátrico. De nuevo, en febrero de 2014, se ha informado³ en España una vez que la Comisión Europea ha ratificado estas recomendaciones. Así los laboratorios titulares de las autorizaciones de medicamentos con **metoclopramida** en España* informaron en 2014 de estos cambios, que describimos como recordatorio:

1. Limitación de la dosis y duración del tratamiento

- Metoclopramida solo debe prescribirse para tratamientos a corto plazo y a las dosis e intervalos recomendados. El objetivo es minimizar los riesgos de reacciones adversas tanto neurológicas como de otros tipos.
- Las dosis intravenosas deben administrarse en bolo lento, para minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas.
- Puesto que las dosis altas presentan un mayor riesgo de aparición de reacciones adversas, se anularán **las autorizaciones de comercialización de las siguientes formulaciones**:
 - Formulaciones líquidas orales con una concentración superior a 1 mg/ml.
 - Formulaciones inyectables con una concentración superior a 5 mg/ml.

2. Restricciones en las indicaciones de uso

• Pacientes adultos

- **Metoclopramida** está indicada para tratamientos a corto plazo en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos, incluidos aquellos asociados con la quimioterapia, radioterapia, cirugía y migraña.
- La dosis máxima en 24 horas es de 30 mg (o 0,5 mg/kg de masa corporal), por vía oral, intravenosa o intramuscular.
- Se recomienda que la duración máxima del tratamiento sea de 5 días.

• Pacientes pediátricos (de 1 a 18 años)

- El uso de metoclopramida en niños debe limitarse a un tratamiento de segunda línea en las siguientes indicaciones:
 - Tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios (solo vía intravenosa).
 - Prevención de las náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia (vía oral o intravenosa).
- La dosis recomendada es de 0,1 a 0,15 mg/kg de peso corporal, repartida en hasta tres veces al día.

* Nota: los medicamentos con metoclopramida en España:

– Monofármacos: **Primeran®**, **Metoclopramida Accord EFG**, **Metoclopramida Kern Pharma EFG**, **Metoclopramida Pensa EFG**.

– Asociaciones: **Aeroflat®** (con dimeticona), **Anti-Anorex Triplex®** (con deanol+ciproheptadina), **Suxidina®** (con dimeticona + enzimas pancreáticas + oxazepan),

La dosis máxima en 24 horas es de 0,5 mg/kg de peso corporal.

- Las soluciones orales deben administrarse utilizando jeringas orales graduadas adaptadas para garantizar la precisión de la dosis.
- **Pacientes pediátricos (de 0 a 1 año)**
- Metoclopramida está contraindicada en niños menores de 1 año de edad; **no se les debe administrar bajo ninguna circunstancia** por el riesgo de reacciones neurológicas y metahemoglobinemia.

Referencias

1. Therapeutic Goods Administration. Metoclopramide and neurological adverse events. Medicines Safety Update, 2015, February; 6 (1), 26. Disponible en la web: <http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-6-number-1-february-2015#metoclopramide> (consultado 25 agosto 2015).
2. Health Canada. Association of metoclopramide with abnormal involuntary movements (extrapyramidal symptoms) in children. Advisories, Warnings and Recalls, 5 January 2015. Disponible en la web: <http://www.healthcanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43171a-eng.php> (consultado 25 agosto 2015).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Metoclopramida (Primperan®, Metoclopramida EFG): Actualización de indicaciones y posología para minimizar el riesgo de efectos adversos (principalmente neurológicos). Cartas dirigidas a los profesionales sanitarios. Boletín Mensual de la AEMPS, Febrero 2014. 13 de marzo de 2014. Disponible en web: http://www.aemps.gob.es/informa/boletin-Mensual/2014/febrero/docs/boletin-mensual_febrero-2014.pdf (consultado 25 agosto 2015).

RIESGO DE DISFUCIÓN HEPÁTICA E ICTERICIA CON MEMANTINA

La Agencia Japonesa de Medicamentos y Dispositivos Médicos (PMDA) ha informado del riesgo de ictericia y alteraciones hepáticas en pacientes tratados con memantina (Memaryl®, en Japón) para el tratamiento de demencia del tipo de Alzheimer.

En Japón, el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW), junto con la Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos (PMDA) anunciaron¹ la necesidad de revisar el prospecto de **memantina (Memaryl®)**. Informaron que se han notificado casos de disfunción hepática e ictericia en pacientes tratados con memantina.

La **memantina*** se utiliza para la prevención de la progresión de síntomas de demencia en pacientes con demencia tipo de Alzheimer, de intensidad moderada a severa. Basada en la opinión de expertos y con la evidencia disponible, el MHLW / PMDA han recomendado que deben añadirse los siguientes textos en la subsección de "Reacciones adversas clínicamente significativas" de la Sección "Reacciones adversas":

* Medicamentos en España con **memantina**: Axura®, Ebixa®, Mantinox®, Marixino®, Memabix®, Nemdatine®, Protalon® y genéricos EFG.

Disfunción hepática e ictericia: pueden ocurrir disfunción hepática y / o ictericia con elevaciones de aspartato-aminotransferasa (glutamato-oxaloacetato-transaminasa, GOT), alanina-aminotransferasa (glutamato-piruvato-transaminasa, GPT), fosfatasa alcalina, bilirrubina, etc. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente. Si se observa cualquier anomalía, se debe interrumpir la administración de este fármaco y se deberían tomar medidas apropiadas.

Referencias

1. Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) / Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Memantine hydrochloride. Risk of hepatic dysfunction and jaundice. Revision of Precautions, 17 February 2015. Disponible en la página web de la PMDA: <http://www.pmda.go.jp/english/> (consultado 25 agosto 2015).

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP) Y LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado del resultado de la evaluación europea sobre la relación de los IBP con casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo, una vez confirmada su relación causal.

La AEMPS¹ ha informado de la finalización de la evaluación europea que se ha estado llevando a cabo sobre los medicamentos **inhibidores de la bomba de protones (IBP)** y su posible relación con casos notificados de **lupus eritematoso cutáneo subagudo** (LECSA).

Teniendo en cuenta la asociación temporal entre la aparición de los casos de LECSA y la administración del IBP; la presentación y tipo de lesiones cutáneas; la mejoría del paciente tras la suspensión del medicamento y la reaparición del cuadro clínico tras su reintroducción; así como el número de publicaciones asociadas, sugieren la posible asociación entre la administración de IBP y la aparición de LECSA.

RECOMENDACIONES

En consecuencia, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con estos principios activos, como **omeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol**, para incluir esta reacción adversa grave dermatológica entre las posibles.

Asimismo se incluirá en la información del medicamento la recomendación de solicitar ayuda médica si el paciente presenta síntomas sugestivos de esta patología.

Referencia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y lupus eritematoso cutáneo subagudo. Boletín Mensual de la AEMPS, Julio 2015. 11 de agosto de 2015. <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/julio/boletin-julio.htm> (consultado 25 agosto 2015).

MEDIDAS PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR CON DENOSUMAB (▼XGEVA®)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de las medidas europeas acordadas para minimizar el riesgo de necrosis en el hueso mandibular u osteonecrosis mandibular durante los tratamientos con denosumab (▼Xgeva®).

La AEMPS en coordinación con la EMA y el resto de agencia europeas, han acordado¹ el texto que los laboratorios titulares de la autorización de denosumab (▼Xgeva®) han enviado con la carta, con la que se pretende informar a los profesionales sanitarios, acerca de la reciente revisión europea, realizada en relación con la efectividad de las medidas de minimización del riesgo de osteonecrosis mandibular (ONM), asociada a la administración de denosumab.

■ RECOMENDACIONES

Como consecuencia de dicha revisión se ha recomendado actualizar la información del producto (en ficha técnica y prospecto) para reflejar el conocimiento actual sobre dicha patología y para optimizar la minimización de este riesgo.

Entre las modificaciones que se han introducido se incluye la nueva **contraindicación** de uso de denosumab en pacientes que presenten lesiones debidas a cirugía dental u oral sin cicatrizar. Asimismo ha considerado necesario facilitar una “tarjeta de información” a los pacientes con el objeto de que estos conozcan tanto el riesgo de ONM, como las precauciones a tomar para minimizarlo.

Referencia

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Denosumab (▼Xgeva®): medidas establecidas para minimizar el riesgo de osteonecrosis mandibular. Cartas dirigidas a los profesionales sanitarios. Boletín Mensual de la AEMPS, Julio 2015. 11 de agosto de 2015. <http://www.aemps.gob.es/informa/boletin-Mensual/2015/julio/boletin-julio.htm> (consultado 25 agosto 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_serf.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.