

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

NATALIZUMB (▼TYSABRI®): NUEVAS RECOMENDACIONES PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado, junto con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de las nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a natalizumab (▼Tysabri®)*, tras la evaluación de los datos disponibles sobre el riesgo de LMP, asociado al tratamiento con natalizumab: el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha recomendado nuevas medidas orientadas a la detección precoz de LMP con el objetivo de mejorar su pronóstico.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), junto con la Agencia Europea de Medicamentos, ha informado¹ de los resultados de la reciente revisión europea en relación con el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) asociado al tratamiento con natalizumab (▼Tysabri®).

Tysabri® es un medicamento que contiene **natalizumab**, un anticuerpo humanizado recombinante anti-α4-integrina indicado, como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia, en la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) muy activa en grupos seleccionados de pacientes (consultar la ficha técnica de Tysabri® para una información detallada).

La LMP es una enfermedad desmielinizante de curso subagudo o crónico que afecta a la sustancia blanca subcortical del sistema nervioso central y que está causada por un papovavirus oportunista, el virus John Cunningham (conocido como "virus JC"), que suele estar presente en la población general, pero que sólo origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara, pero grave, que puede llegar a provocar la muerte, o la severa discapacidad del paciente.

Es un hecho conocido que el uso de natalizumab se encuentra asociado a un incremento del riesgo de desarrollar LMP, siendo factores de riesgo la presencia de anticuerpos frente al virus JC, una duración de tratamiento superior a dos años y el uso previo de inmunosupresores.

El análisis de datos recientes de estudios clínicos indica además lo siguiente:

* Los medicamentos 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 son medicamentos de "seguimiento adicional" en toda la Unión Europea: se deben notificar todas las reacciones adversas que se sospechen relacionadas con su utilización.

- Resulta determinante poder diagnosticar la LMP en fase asintomática. Su diagnóstico precoz y tratamiento temprano limitan el grado de daño cerebral y mejoran la tasa de supervivencia.
- En aquellos pacientes con anticuerpos anti virus JC positivos a los que antes de recibir natalizumab no se les haya administrado ningún tipo de tratamiento inmunosupresor, el índice de anticuerpos y la duración del tratamiento determinan el nivel de riesgo de desarrollo de LMP. Se considera que el riesgo de LMP es bajo si el índice de anticuerpos anti virus JC es menor o igual a 0,9 y aumenta progresivamente, estando sustancialmente elevado cuando dicho índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con natalizumab durante más de dos años.

■ RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

En base a la evaluación realizada por el PRAC y con el objeto de intentar diagnosticar precozmente la LMP en pacientes que reciben natalizumab, mejorando así su pronóstico, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- En los pacientes con alto riesgo de desarrollar LMP, realizar una evaluación pormenorizada caso por caso, y sólo instaurar natalizumab si se considera que el beneficio esperado supera los riesgos potenciales.
- En cualquier caso, se recomienda:
 - **Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab:**
 - Informar a los pacientes y/o sus cuidadores sobre el riesgo de LMP y sobre los síntomas sugestivos de la enfermedad, indicándoles que consulten inmediatamente con un médico en caso de que estos aparezcan.
 - Realizar una determinación del título de anticuerpos anti-virus JC y disponer de una resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral (realizada en los tres últimos meses) con el objeto de utilizar ambas pruebas como referencia.
 - **Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab:**
 - Vigilar la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica, realizando RNM al menos anualmente. En pacientes con riesgo mayor de LMP se recomienda realizar resonancias magnéticas abreviadas (p. ej. FLAIR) cada 3-6 meses.
 - Realizar determinaciones de anticuerpos cada 6 meses a los pacientes con anticuerpos anti virus JC negativos y a aquellos con un índice bajo de anticuerpos y sin tratamiento inmunosupresor previo, una vez hayan alcanzado los dos años de tratamiento.
 - Se considerará la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que reciba natalizumab y presente síntomas neurológicos y / o aparición de nuevas lesiones cerebrales en la resonancia magnética.

- Siempre que se sospeche LMP, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento y no iniciarse de nuevo hasta que no se haya excluido este diagnóstico.
- Despues de 2 años de tratamiento se informará de nuevo al paciente sobre el riesgo de LMP.
- **Una vez finalizado el tratamiento con natalizumab:**
 - Deberá mantenerse el protocolo de monitorización durante 6 meses, ya que han sido notificados casos de LMP durante ese periodo de tiempo, informando a los pacientes de que deberán mantener una actitud vigilante durante este periodo.

Estas recomendaciones, deberán ser valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que dicha Decisión difiera sustancialmente de las recomendaciones que acaban de exponerse.

Asimismo, se comunica que las recomendaciones serán incorporadas a la ficha técnica y prospecto de **Tysabri®** y que se actualizarán los materiales informativos sobre seguridad, en los que se encontrará información detallada sobre el riesgo de LMP y los datos que sustentan las recomendaciones realizadas. Los materiales informativos estarán disponibles en la sección CIMA² de la web de la AEMPS, junto con la información del producto, y en la sección correspondiente³ de esta web para materiales sobre seguridad de medicamentos.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Natalizumab (▼Tysabri®): nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Nota informativa MUH (FV), nº 1/2016, 12 de febrero, modificada el 16 de febrero 2016. Disponible en la web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/2016/NI-MUH_FV_01-natalizumab-tysabri.htm (consultado 1 marzo 2016).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA. Disponible como buscador por principio activo o medicamento: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichas-Tecnicas.do?metodo=buscar> (1-03-16)
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Farmacovigilancia: Información sobre prevención de riesgos, materiales informativos sobre seguridad de medicamentos <http://www.aemps.gob.es/cima/materiales.do> (consultado 01 marzo 2016)

RECOMENDACIONES SOBRE EL RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA AL USO DE CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA

La Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) ha informado de las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo

(PRAC) tras la revisión europea de la información disponible sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, se recomienda a los profesionales sanitarios considerar el diagnóstico de cetoacidosis diabética ante síntomas sugestivos aun sin hiperglucemias elevadas, particularmente en situaciones de riesgo, e informar a los pacientes para que acudan al médico si estos aparecen; asimismo, interrumpir el tratamiento ante la sospecha de cetoacidosis y en caso de hospitalización por cirugía mayor o enfermedad médica grave y tener en cuenta que estos medicamentos están indicados exclusivamente para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La AEMPS ha informado¹ de las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) tras la revisión europea de la información disponible sobre el riesgo de **cetoacidosis diabética** asociada al tratamiento con los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), **canagliflozina** (▼**Invokana®**), **dapagliflozina** (▼**Forxiga®**, ▼**Xigduo®** – combinado con metformina) y **empagliflozina** (▼**Jardiance®**).

Tal como se informaba en la nota informativa² MUH (FV), 7/2015, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha revisado los datos disponibles sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los antidiabéticos orales inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) **canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina**.

La cetoacidosis diabética es una complicación grave asociada comúnmente con la diabetes mellitus tipo 1, siendo infrecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Aunque el mecanismo por el que los inhibidores de SGLT2 producirían cetoacidosis diabética no está establecido, los datos disponibles sugieren que podrían favorecer la aparición de cetosis en situaciones en las que existe una baja reserva insulínica.
- El riesgo de cetoacidosis existiría tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (indicación no autorizada para la que no hay datos que avalen su eficacia) como tipo 2. Un grupo de pacientes particularmente susceptible serían aquellos con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), que suelen ser diagnosticados como diabéticos tipo 2.
- La cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SLGT2 se puede presentar de forma atípica, por lo que el diagnóstico debe considerarse también en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ante síntomas inespecíficos y glucemia por debajo de los 250 mg/dL.
- Muchos de los casos han ocurrido en los primeros meses de tratamiento, y coincidiendo con otros factores de riesgo conocidos de cetoacidosis.

En base a estas conclusiones, el PRAC ha recomendado la introducción de nuevas advertencias y precauciones de uso de estos medicamentos, para su incorporación a las correspondientes fichas técnicas y prospectos.

■ RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl. Se deberá informar a los pacientes en tratamiento de los síntomas sugestivos, y recomendarles que busquen atención médica si éstos aparecen.
- Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.
- Las situaciones que pueden predisponer son las ya conocidas para la cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol. Estos factores deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2.
- A los pacientes que hayan tenido una cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que haya otros factores que hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.
- Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

■ RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

También se hacen recomendaciones a los pacientes en tratamiento con éstos medicamentos:

- Los pacientes que estén en tratamiento con alguno de estos medicamentos no deberán dejar de tomarlo sin consultar previamente con su médico ya que ello puede conducir a una descompensación de su diabetes.
- En el caso de aparición de síntomas que pudieran hacerles pensar que están sufriendo un cuadro de cetoacidosis diabética (por ejemplo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, marcado cansancio, somnolencia) deberán ponerse en contacto inmediatamente con un médico.
- Consultar con su médico cualquier duda sobre su tratamiento.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Nota informativa MUH (FV), nº 2/2016, 12 de febrero de 2016. Disponible en la web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_02-glifozinas.htm (consultado 1 marzo 2016).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Nota informativa MUH (FV), nº 7/2015, 19 de junio de 2015. Disponible en la web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm (consultado 01 marzo 2016)

FUSAFUNGINA (FUSALOYOS®): RECOMENDACIÓN DE SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Con motivo de las reacciones alérgicas observadas con el uso de fusafungina (Fusaloyos®) y su limitada eficacia clínica, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha recomendado la suspensión de comercialización en la Unión Europea. Se recomienda a los profesionales sanitarios no prescribir ni dispensar Fusaloyos® y recomendar a los pacientes que soliciten su dispensación que acudan a su médico en caso de que necesiten tratamiento para el cuadro clínico que presentan. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará de la decisión final europea y, en su caso, de la fecha efectiva de la suspensión de comercialización.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de suspender la autorización de comercialización de **fusafungina (Fusaloyos®)** en la Unión Europea.

Fusafungina es un péptido antibacteriano con propiedades antiinflamatorias y bacteriostáticas, disponible en diversos países europeos para el tratamiento local (pulverizador nasal y bucal) de infecciones del tracto respiratorio superior. En España **Fusaloyos®** es un medicamento de dispensación sin receta médica cuya indicación autorizada es el “tratamiento sintomático local en adultos de procesos infecciosos e inflamatorios no complicados de las vías respiratorias altas (sinusitis, rinitis, rinofaringitis, amigdalitis, laringitis y traqueítis)”.

El motivo de esta recomendación son las posibles reacciones alérgicas y de hipersensibilidad asociadas al uso de **fusafungina**.

En este sentido, se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, algunos de ellos graves. Las reacciones adversas descritas en estos casos notificados abarcan disnea, tos, prurito, erupción, urticaria, broncoespasmo y angioedema. En la mayoría de los casos notificados, la

aparición de la reacción de hipersensibilidad se produjo con una relación temporal muy estrecha a la administración del medicamento (aproximadamente a las 24h).

No se puede establecer un grupo de edad o factores de riesgo específicos que permita definir grupos de pacientes con mayor riesgo, por lo tanto se considera un riesgo imprevisible, difícil de prevenir en la práctica clínica.

En base a estos datos y teniendo en cuenta que las patologías en las que está indicado fusafungina son en su mayoría de naturaleza vírica y autolimitadas, que la eficacia observada en los ensayos clínicos es limitada, y que las reacciones alérgicas observadas son imprevisibles y pueden ser graves e incluso amenazar la vida del paciente, el PRAC ha concluido que el balance beneficio-riesgo de fusafungina es desfavorable y en consecuencia ha recomendado la suspensión de la comercialización de los medicamentos que lo contienen.

En base a las conclusiones antes mencionadas, y en espera de la decisión final europea, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones para profesionales sanitarios:

- No prescribir ni dispensar Fusaloyos®.
- Ante la solicitud de un paciente, indicarle que acuda al médico en caso de que necesite tratamiento para el cuadro clínico que presenta.
- Informar a los pacientes que estén usando el medicamento y que soliciten información, que pueden suspender el tratamiento y que en caso necesario acudan a su médico para recibir el tratamiento más adecuado.

La AEMPS informará de la decisión final y, en su caso, de la fecha de la suspensión de comercialización en España.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fusafungina (Fusaloyos®): recomendación de suspensión de comercialización. Nota informativa MUH (FV), nº 3/2016, 12 de febrero de 2016. Disponible en la web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_03-fusafungina.htm (consultado 01 marzo 2016)

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, cruciferas, 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.