

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

RIOCIGUAT (▼ADEMPAS®): CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS (HP-NII)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tras la finalización prematura de un ensayo clínico con riociguat (▼Adempas®) en hipertensión pulmonar asociada a neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII), una indicación no autorizada, informa lo siguiente a los profesionales sanitarios: se contraindica el uso de riociguat en pacientes con HP-NII; se deberá suspender el tratamiento con riociguat a todos los pacientes con HP-NII. A dichos pacientes se les deberá realizar un seguimiento clínico cuidadoso. El balance beneficio-riesgo de riociguat permanece favorable para las indicaciones actualmente autorizadas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de las nuevas contraindicaciones y precauciones incluidas en la información para la utilización del medicamento **riociguat (▼Adempas®)**, tanto en la ficha técnica como en el prospecto.

Recientemente se ha interrumpido prematuramente el estudio RISE-IIP con **riociguat**, tras haberse detectado un incremento de mortalidad y de eventos adversos graves, en el grupo de pacientes que estaban siendo tratados con **riociguat**, frente al grupo que estaba recibiendo placebo.

El RISE-IIP es un estudio en Fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaban un total de 145 pacientes y que se había puesto en marcha con el objetivo de investigar la eficacia y seguridad de **riociguat** en hipertensión pulmonar sintomática asociada a neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII).

Durante un análisis preliminar se detectó que en el grupo de tratamiento habían tenido lugar 17 fallecimientos, mientras que en el grupo control habían ocurrido 4. Asimismo se observó un mayor número de eventos adversos graves, fundamentalmente a expensas de problemas respiratorios e infecciones pulmonares, entre los pacientes a los que se les había administrado el medicamento.

Riociguat (▼Adempas®) es un medicamento de Uso Hospitalario (H), que se encuentra actual-

mente autorizado para el tratamiento de pacientes adultos en clase funcional II a III de la OMS con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) inoperable, o bien con HPTC crónica persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad para realizar ejercicio.

También está autorizado, en monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en clase funcional II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio, demostrando eficacia en una población con HAP incluyendo etiologías de HAP idiopática o heredable, o bien HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo. **Riociguat** no está autorizado para el tratamiento de HP-NII.

■ RECOMENDACIONES

La AEMPS de acuerdo a lo anteriormente expuesto, informa a los **profesionales sanitarios** acerca de lo siguiente:

- **Se contraindica el uso de *riociguat* en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a HP-NII.**
- **Los datos disponibles no indican un beneficio clínicamente significativo de *riociguat* en este grupo de pacientes.**
- **Se deberá suspender el tratamiento con *riociguat* a todos los pacientes con HP-NII. A dichos pacientes se les deberá realizar un cuidadoso seguimiento clínico.**
- **El balance beneficio-riesgo permanece favorable para las indicaciones actualmente autorizadas.**
- La ficha técnica y prospecto de **Adempas** se actualizarán para incluir esta nueva información de seguridad.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riociguat (▼Adempas): contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII). Nota informativa MUH (FV), nº 12/2016, 24 de junio de 2016. Disponible en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informasNotasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguidad/2016/NI-MUH_FV_12-riociguat-Adempas.htm (consultado 6 julio 2016).

NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PROCEDENTE DE LA EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LOS DATOS DE FARMACOVIGILANCIA

Una de las responsabilidades del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) es acordar cambios en la información autorizada de la ficha técnica y del prospecto de los medicamentos europeos por motivos de seguridad. Una vez que se revisan y evalúan los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS, en inglés PSUR), de forma colaboradora entre todas las agencias nacionales, se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación se muestran los últimos cambios acordados en el PRAC.

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado e informado¹ sobre los cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos que se describen en la **tabla 1**. Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín Mensual de la AEMPS, mayo 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2016/mayo/boletin-mayo.htm#infoSeg> (consultado 5 julio 2016).

POSACONAZOL (NOXAFIL®): COMPRIMIDOS Y SUSPENSIÓN ORAL NO SON INTERCAMBIABLES SIN AJUSTAR LA DOSIS

Los comprimidos y la suspensión oral de posaconazol (Noxafil®), no deben usarse indistintamente, debido a que la dosis diaria y frecuencia de administración indicadas para cada presentación son diferentes, siendo para la suspensión oral que para los comprimidos. Se han notificado casos de errores de medicación, debido al intercambio entre estas presentaciones sin el correspondiente cambio de dosis diaria, provocando falta de eficacia o sobredosificación. Es importante que los médicos se aseguren de que prescriben la pauta posológica adecuada, de acuerdo con la presentación seleccionada para cada paciente, y es importante que los farmacéuticos dispensen la presentación correcta.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de la posibi-

bilidad de error de medicación en la utilización de ambas presentaciones y ha informado sobre las medidas para evitarlo.

Noxafil® es un medicamento que contiene el principio activo **posaconazol**, un antifúngico triazólico de amplio espectro, que se encuentra autorizado en adultos para las siguientes indicaciones (consultar ficha técnica de Noxafil para una información detallada):

- Tratamiento de infecciones fúngicas invasivas (IFI), cuando otros fármacos de primera línea no pueden utilizarse, o han resultado ineficaces (aspergilosis, fusariosis, cromoblastomicosis, micetoma, coccidioidomicosis) y como tratamiento en primera línea en candidiasis orofaríngea en pacientes seleccionados.
- Profilaxis de IFI en pacientes inmunodeprimidos (pacientes con leucemia mieloide aguda, o síndrome mielodisplásico bajo quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas bajo tratamiento inmunosupresor).

Noxafil® se encuentra disponible en tres formas farmacéuticas diferentes, dos de ellas de administración por vía oral (**Noxafil®** 40 mg/ml suspensión oral y **Noxafil®** 100 mg comprimidos gastrorresistentes) y una tercera de administración parenteral (**Noxafil®** 300 mg concentrado para solución para perfusión). En España es un medicamento de Uso Hospitalario (H).

La pauta posológica y la dosis total diaria es diferente en el caso de los comprimidos y de la solución oral, siendo 300 mg al día en una sola toma (después de una dosis de carga de 300 mg/12 horas el primer día) para los comprimidos y entre 600 y 800 mg al día repartidos en 3 ó 4 tomas para la suspensión oral. Ello se debe a que los comprimidos proporcionan una mayor exposición plasmática, alcanzándose el mismo efecto con una menor dosis diaria. Los comprimidos de **posaconazol** se pueden tomar con o sin alimentos, en cambio la suspensión oral debe administrarse durante o después de las comidas.

Se han notificado casos de errores de medicación debido al intercambio entre las presentaciones orales sin ajuste de la dosis. En estos casos, el cambio de la solución oral por los comprimidos si no se ajusta la pauta posológica puede causar sobredosis con la toxicidad correspondiente, mientras que el cambio de comprimidos a solución oral puede dar lugar a falta de eficacia.

■ RECOMENDACIONES

La AEMPS, de acuerdo con lo anterior, **recuerda a los profesionales sanitarios:**

TABLA 1

Fármaco (medicamento)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Ácido zoledrónico (Steozol® y EFG)	Síndrome adquirido de Fanconi	Se ha identificado síndrome adquirido de Fanconi como nueva reacción adversa.
Alemtuzumab (▼ Lemtrada®)	Listeriosis y bradicardia asociada a la perfusión	Se han notificado casos de listeriosis/ <i>Listeria meningitis</i> en pacientes tratados con alemtuzumab, generalmente en el mes de perfusión del medicamento. Para reducir este riesgo, los pacientes deben evitar la ingestión de carnes crudas o poco hechas, quesos frescos y productos lácteos no pasteurizados durante al menos un mes después del tratamiento con alemtuzumab. Adicionalmente se ha identificado bradicardia como reacción adversa asociada a la perfusión.
Apremilast (▼ Otezla®)	Hemorragia gastrointestinal	Se ha identificado hemorragia gastrointestinal como nueva reacción adversa.
Asparaginasa (Kidrolase®)	Síndrome de encefalopatía posterior reversible	Se incluye encefalopatía posterior reversible (SEPR) como reacción adversa de frecuencia rara. Se trata de un síndrome neurológico caracterizado por lesiones/ edema reversibles (entre varios días y meses), principalmente en la región posterior del cerebro observadas en la resonancia magnética (RM). Los síntomas del SEPR incluyen principalmente presión arterial elevada, convulsiones, cefaleas, alteraciones en el estado mental y deterioro visual agudo (sobre todo ceguera cortical o hemianopsia homónima). El tratamiento del SEPR es sintomático, lo que incluye medidas para tratar las convulsiones. Puede que se requiera la disminución de la dosis o la interrupción de fármacos inmunosupresores.
Daptomicina (Cubicin®)	Pustulosis exantemática generalizada aguda	Se ha identificado pustulosis exantemática generalizada aguda como nueva reacción adversa.
Irbesartan (Aprovel® y EFG)	Trombocitopenia	Se ha identificado trombocitopenia como nueva reacción adversa.
Meropenem (Meronem® y EFG)	Lactancia y DRESS	Se ha detectado que meropenem se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna por tanto, no se debe utilizar en mujeres en periodo de lactancia a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el bebé. Se incluye DRESS ("Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos") como nueva reacción adversa.
Natalizumab (▼ Tysabri®)	Necrosis retiniana aguda	La necrosis retiniana aguda (NRA) es un síndrome infrecuente asociado a la infección por virus herpes. Durante las actividades rutinarias de farmacovigilancia, se han observado casos de NRA en pacientes en tratamiento con natalizumab, provocando diferentes síntomas visuales, incluyendo algún caso de ceguera. Se incluirá en la información del producto esta RAM, junto con la recomendación de realizar revisiones oftalmológicas a aquellos pacientes que presenten disminución de la agudeza visual, dolor ocular y ojo rojo. Si se confirma NRA, el especialista considerará la suspensión de la administración de natalizumab e instaurará un tratamiento antiviral y/o quirúrgico adecuado.
Nifedipino (Adalat® y EFG)	Edema pulmonar	Se ha identificado edema pulmonar como nueva reacción adversa cuando se ha administrado como agente tocolítico durante el embarazo.
Rilmenidina	Bradicardia	A partir de distintas fuentes, se ha establecido una relación causal entre rilmenidina y bradicardia. Se incluirá en la información de producto como nueva reacción adversa. Asimismo se advierte al profesional sanitario, que durante las cuatro primeras semanas de tratamiento con rilmenidina se lleve a cabo una monitorización cardiaca estrecha, con control de la frecuencia cardiaca.
Trabectedina (Yondelis®)	Insuficiencia/disfunción cardiaca	La toxicidad cardiaca es una posible complicación a corto o largo plazo que podría estar asociada al uso de antineoplásicos, tanto la quimioterapia convencional como los tratamientos más novedosos. En un ensayo clínico se ha observado un aumento de la insuficiencia cardiaca en el grupo de pacientes que recibió trabectedina. Se recomienda controlar los síntomas o signos clínicos cardíacos de los pacientes en tratamiento con trabectedina. También se recomienda controlar la FEVI a nivel basal y periódicamente durante el tratamiento, especialmente en pacientes con riesgo de cardiomiopatía por exposición previa a antraciclinas y en pacientes con síntomas de disminución de la actividad cardiaca.
Warfarina (Aldocumar®)	Calcifilaxis	Calcifilaxis, es una calcificación vascular con necrosis cutánea asociada a una elevada mortalidad. Principalmente se observa en pacientes con enfermedad renal avanzada en diálisis o en pacientes con determinados factores de riesgo. Se han notificado con una frecuencia "rara" casos de calcifilaxis en pacientes en tratamiento con warfarina incluso sin enfermedad renal. Tras realizar una revisión de toda la evidencia científica disponible, procedente de los casos de notificación espontánea, de los datos de ensayos clínicos y de la literatura publicada, junto a la plausibilidad biológica, se concluyó esta relación causal entre warfarina y calcifilaxis. Se recomienda en caso de que se diagnostique calcifilaxis considerar la suspensión del tratamiento con warfarina.

- Los comprimidos y la solución oral de **posaconazol** no son intercambiables, a menos que se realice el correspondiente ajuste de dosis.
- Los médicos deberán especificar claramente, tanto la presentación oral prescrita, como la pauta posológica adecuada a cada paciente.
- Los farmacéuticos prestarán especial atención a la dispensación de la forma farmacéutica especificada por el médico.
- Los pacientes deberán ser advertidos acerca de los riesgos de intercambiar los comprimidos por la solución oral, o viceversa, sin que se hayan ajustado previamente las dosis, indicándoles que en caso de duda consulten a su médico o farmacéutico.

La ficha técnica y prospecto de **Noxafil®** serán actualizados para reforzar esta información sobre seguridad. Asimismo, el embalaje exterior de las presentaciones para administración oral se modificará para incluir una advertencia acerca de los riesgos de intercambiar ambas presentaciones sin ajustar las dosis.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Posaconazol (Noxafil®): comprimidos y suspensión oral no son intercambiables sin ajustar la dosis. Nota MUH (FV), nº 13/2016, 28 de junio de 2016. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_13-posaconazol.htm (consultado 06 julio 2016)

ESPIRONOLACTONA Y FÁRMACOS DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: RIESGO POTENCIAL DE HIPERPOTASEMIAS MORTALES

Recientemente, la agencia británica, MHRA, ha recordado a los profesionales de la salud que no se recomienda el uso simultáneo de espironolactona (Aldactone®) con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) para evitar el riesgo de hiperpotasemias graves, ya que la espironolactona es un diurético ahorrador de potasio.

La Agencia Reguladora de Medicamentos del Reino Unido (MHRA, acrónimo del inglés) ha recordado¹ recientemente a los profesionales sanitarios que el uso concomitante de **espironolactona (Aldactone®)** con medicamentos del grupo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA, como **captoperil**, **enalapril** y derivados) o de los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II, o "sartanes" como **candesartan**, **eprosartan**, **irbesartan**, **losartan**, **olmesartan**, **telmisartan**, **valsartan**) no se recomienda como tratamiento de manera rutinaria, debido a los riesgos de hiperpotasemia grave, particularmente en pacientes con insuficiencia renal marcada.

tan, valsartan) no se recomienda como tratamiento de manera rutinaria, debido a los riesgos de hiperpotasemia grave, particularmente en pacientes con insuficiencia renal marcada.

La **espironolactona (Aldactone®)** está indicada para insuficiencia cardíaca congestiva. Es un antagonista competitivo de la aldosterona, que aumenta la excreción renal de sodio, mientras que reduce la pérdida de potasio en el túbulo renal distal. Debido a este mecanismo de acción pueden ocurrir cuadros de hiperpotasemia, particularmente en pacientes con alteración de la función renal.

Los IECA están indicados principalmente en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca. Los ARA-II están también indicados en la hipertensión y algunos también se indican en insuficiencia cardíaca. Entre las reacciones adversas identificadas de los IECA y ARA-II se incluye la disfunción renal y aumento del potasio sérico. Los factores de riesgo para hiperpotasemia, tales como insuficiencia renal y la diabetes mellitus, son más comunes en pacientes que requieren tratamiento con IECA o ARA-II.

Entre enero de 1998 y diciembre de 2015, la MHRA ha recibido un total de 82 notificaciones espontáneas de niveles anormales de potasio en sangre (hiperpotasemia) en pacientes que utilizan **espironolactona**, junto con un IECA (n = 63 casos) o un ARA-II (n = 25 casos), 70 de los cuales describen hiperpotasemia. Tres pacientes tomando **espironolactona** junto con IECA tuvieron un desenlace mortal. Se relacionan estos eventos con la publicación en 1999 de los resultados del ensayo clínico^{2,3} RALES, por el que la incorporación de 20mg diarios de **espironolactona** reducía la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva ya tratados con un IECA.

El número de casos notificados de hiperpotasemias ha aumentado en los últimos dos años en el Reino Unido. Esto podría reflejar un aumento en la co-administración de **espironolactona** y los IECA o ARA-II, o podría representar un incremento en la notificación por una mayor conciencia de los riesgos, siguiendo las recomendaciones de una revisión europea.

La revisión ha concluido en que el uso combinado de **espironolactona (Aldactone®)** un IECA o un ARA-II (ya que ambos inhiben el sistema renina-angiotensina) no se recomienda debido a un aumento del riesgo de hiperpotasemia, hipotensión, y deterioro de la función renal.

■ RECOMENDACIONES

La MHRA ha recomendado a los profesionales de la salud:

- Usar la mínima dosis eficaz de **espironolactona** y de IECA o ARA-II si se considera esencial la co-administración.
- Monitorear regularmente los niveles de potasio sérico y la función renal.
- Interrumpir o finalizar el tratamiento en caso de hiperpotasemia.

La **espironolactona** (**Aldactone** 25mg y 100mg comprimidos) no debe ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal severa o hiperpotasemia preexistente.

Referencias

1. Medicines and Heath care Products Regulatory Agency (**MHRA**). Spironolactone and renin-angiotensin system drugs in heart failure: risk of potentially fatal hyperkalaemia. Drug Safety Update, volume 9 issue 6 February 2016: 2. Disponible en la web: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/spironolactone-and-renin-angiotensin-system-drugs-in-heart-failure-risk-of-potentially-fatal-hyperkalaemia> (consultado 06 julio 2016)
2. Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
3. Juurlink D, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-51.

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 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.