

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

NUEVOS ANTIVIRALES FRENTE A LA HEPATITIS C: RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La agencia reguladora japonesa ha informado del riesgo de reactivación de hepatitis vírica B identificado en pacientes tratados con los nuevos antivirales frente a la hepatitis C. Estos datos se incluirán en la información de los medicamentos correspondientes.

La Agencia Japonesa de Medicamentos (*Pharmaceutical and Medical Devices Agency, PMDA*) ha informado¹ en el pasado mes de mayo de 2016 sobre el riesgo de reactivación de hepatitis B en pacientes tratados de hepatitis C con los nuevos antivirales de acción directa.

La autoridad japonesa ha anunciado que se actualizarán la ficha técnica y el prospecto de varios antivirales frente a la hepatitis C (**telaprevir**, **simeprevir** **sódico**, **daclatasvir**, **asunaprevir**, **vaniprevir**, **sofosbuvir**, **acetato de ledipasvir/ sofosbuvir** y **ombitasvir**) para incluir precauciones en su utilización en pacientes actualmente infectados, o con antecedentes en su historia clínica, de infección por el virus de la hepatitis B.

Los antivirales de la hepatitis C se utilizan para mejorar la viremia en pacientes con infecciones crónicas por hepatitis C. Se utilizan diferentes medicamentos para serogrupos y genotipo específicos, por ejemplo, el **sofosbuvir** (**Sovaldi**®) se utiliza en pacientes con serogrupo 2 (genotipo 2) y **asunaprevir** se utiliza en el serogrupo 1 (genotipo 1).

Los casos de reactivación de la hepatitis B notificados con **simeprevir** (**Olysio**®), **daclatasvir**, **asunaprevir**, **sofosbuvir** (**Sovaldi**®) y **ledipasvir acetato/sofosbuvir** (**Harvoni**®) han sucedido en Japón, así como otros casos fuera de Japón.

Se cree que el aumento de la carga viral de la hepatitis B se asocia con una disminución de la carga viral de la hepatitis C, después de iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa de la hepatitis C. Los antivirales de acción directa de la hepatitis C, para los cuales no hubo informes de reactivación del virus de la hepatitis B en todo el mundo y en Japón, pueden tener el mismo riesgo. Sería el caso de los antivirales **boceprevir** (**Victrelis**®), **grazoprevir** (**Zepatier**®), **ombitasvir/paritaprevir** (**Viekirax**®), **telaprevir** (**Incivo**®) y **vaniprevir**.

■ RECOMENDACIONES

La autoridad de medicamentos del Japón, concluyó que era necesario revisar el prospecto e incluir esta información sobre reactivación de hepatitis B, tras una investigación de las pruebas disponibles y con el asesoramiento de expertos.

Referencias

1. Pharmaceutical and Medical Devices Agency, PMDA (MHLW&PMDA). Revision of Precautions, 18 May 2016. Disponible en: <http://www.pmda.go.jp/english> (citado 25 noviembre 2016)

BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) Y RIESGO DE PANCREATITIS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha ordenado el envío a los profesionales de nueva información para el medicamento blinatumomab (Blinicyto®), debido a los casos de pancreatitis que se han notificado. Se debe advertir a los pacientes que en caso de presentar tales signos y/o síntomas se pongan en contacto con su médico.

La AEMPS ha ordenado al laboratorio titular de la autorización de comercialización el envío de una carta a los profesionales sanitarios informando de las recomendaciones para reducir el riesgo de pancreatitis que se ha identificado.

Blinatumomab (Blinicyto®) está indicado en adultos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída.

Se ha realizado una revisión de los casos notificados de pancreatitis procedentes, tanto de ensayos clínicos, como de la experiencia posautorización del medicamento, a raíz del conocimiento de un caso grave de pancreatitis en el que los síntomas remitieron tras la suspensión temporal de **blinatumomab** y se reanudaron tras retomar el tratamiento.

A nivel mundial se han detectado en total 12 casos de pancreatitis (entre los que se encuentran tanto pancreatitis agudas y pancreatitis necrotizantes, como incremento de los niveles de enzimas pancreáticas). Entre esos 12 casos, se incluye uno con desenlace mortal y otro en el que se produjo un efecto de retirada/re-exposición positiva con el medicamento. En la mayoría de los casos, la pancreatitis ocurrió dentro de los 12 días siguientes al inicio del tratamiento con **blinatumomab** (el tiempo medio de aparición fue de 7,5 días) y en pacientes, tratados de manera concomitante con dosis elevadas de corticosteroides, tratados previamente con agentes de conocido potencial para inducir pancreatitis o que tenían algún tipo de patología pancreática preexistente. Se actualizará la ficha técnica y el prospecto de **Blinicyto®** para reflejar esta nueva información de seguridad.

■ RECOMENDACIONES

- Se han notificado casos de pancreatitis, mortales o potencialmente mortales, en pacientes expuestos a **Blinicyto**® tanto en ensayos clínicos como tras la comercialización del producto. En alguno de estos casos, el tratamiento con altas dosis de corticosteroides podría haber contribuido al desarrollo de la pancreatitis.
- Se deberá controlar cuidadosamente a los pacientes en tratamiento con **blinatumomab** para detectar la aparición de signos y/o síntomas sugestivos de pancreatitis. La evaluación del paciente puede incluir la realización de un examen médico, pruebas de laboratorio para determinar los niveles de amilasa y lipasa sérica y pruebas de imagen del abdomen.
- Se deberá interrumpir la administración de **Blinicyto**® en caso de que el paciente presente una pancreatitis de grado 3. Se podrá reiniciar el tratamiento con **blinatumomab** a 9 microgramos/día si mejora a grado 1 y escalar a 28 microgramos/día después de 7 días, si la pancreatitis no reaparece.
- En caso de que se produzca una pancreatitis de grado 4, se deberá considerar interrumpir el tratamiento con **Blinicyto**® de manera permanente.
- Se deberá instruir a los pacientes para que aprendan a reconocer determinados **signos y síntomas sugestivos de pancreatitis** como **molestias y dolor (que pueden empeorar con la ingestión de alimentos) en la zona superior del abdomen, náuseas y vómitos**. Se debe advertir a los pacientes que en caso de presentar tales signos y/o síntomas se pongan en contacto con su médico.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Comunicación dirigida a Profesionales Sanitarios ▼BLINCYTO® (blinatumomab): Riesgo de Pancreatitis. Octubre 2016. Disponible en la web de la AEMPS: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2016/DHPC-blicyto-28102016.pdf> (citado 25 noviembre 2016).

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PROCEDENTE DE LA EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LOS DATOS DE FARMACOVIGILANCIA QUE DECIDE EL COMITÉ EUROPEO PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA (PRAC)

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado cambios en la información autorizada de las fichas técnicas y de los prospectos de los medicamentos europeos por motivos de seguridad. Una vez que se revisan y evalúan de forma colaboradora entre todas las agencias nacionales los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS, en inglés PSUR), 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, octubre 2016, páginas 6 a 9. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/octubre/docs/boletin-mensual_octubre-2016.pdf (consultado 25 noviembre 2016).

TABLA 1. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Aclidinio (Bretaris Genuair®, Eklira®)	Reacción anafiláctica	Se ha identificado reacción anafiláctica como nueva reacción adversa asociada a la administración de este principio activo.
Agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®)	Acatisia y consumo de alcohol	Se ha identificado acatisia como nueva reacción adversa asociada a la administración de este principio activo. Dado que el principal problema de seguridad relacionado con el uso de agomelatina es la hepatotoxicidad, se reforzará la advertencia que recoge que en pacientes con trastornos por consumo de alcohol y/o consumo considerable de alcohol el tratamiento con agomelatina únicamente deberá prescribirse tras haber realizado una minuciosa evaluación del balance beneficio y riesgo.
Antitrombina III (Anbinex®, Atenativ®, Kybernin-P®)	Uso fuera de indicación en recién nacidos	Datos procedentes de ensayos clínicos y de revisiones sistemáticas sobre el uso de antitrombina III para el tratamiento de recién nacidos prematuros en la indicación no autorizada de síndrome de distrés respiratorio del recién nacido (IRDS, por sus siglas en inglés) sugieren un mayor riesgo de hemorragia intracraneal y mortalidad unido a la ausencia de efecto beneficioso demostrado.

TABLA 1. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (Cont.)

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Bendamustina (Levact® y EFG)	Nuevas reacciones adversas	Se han identificado como nuevas reacciones adversas asociadas a la administración de este principio activo: infecciones oportunistas (incluyendo herpes zoster, citomegalovirus, hepatitis B); neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ; pancitopenia; insuficiencia de la médula ósea; cefalea; mareo; fibrilación auricular; síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica; insuficiencia renal; síndrome mielodisplásico; leucemia mieloide aguda; reactivación del virus hepatitis B; síndrome de lisis tumoral y reacciones cutáneas.
Brimonidina 3mg/g gel (Mirvaso®)	Palidez en el lugar de aplicación	Brimonidina 3mg/g gel está indicado en el tratamiento sintomático del eritema facial de la rosácea en pacientes adultos. Se ha identificado palidez en el lugar de aplicación como nueva reacción adversa.
Bupropión (Elontril®, Zyntabac®)	Hiponatremia	Se ha identificado hiponatremia como nueva reacción adversa asociada a la administración de este principio activo.
Doxazosina (Carduran Neo®, Progandol®, Progandol Neo® y EFG)	Priapismo	Se ha identificado priapismo como nueva reacción adversa asociada a la administración de este principio activo.
Florbetaben (18F) (Amyvid®)	Captación ósea	Se han detectado casos de aumento de la captación de este radiofármaco en estructuras extracerebrales como la cara, el cuero cabelludo y los huesos. Asimismo, ha llegado a observarse actividad residual del producto a nivel del seno sagital medio.
Hidromorfona (Jurnista®, Palladone®)	Síndrome de abstinencia neonatal	Se han identificado que el uso prolongado de hidromorfona durante el embarazo puede conducir a síndrome de abstinencia neonatal.
Ingenol mebutato (Picato®)	Cicatriz en el lugar de aplicación	Se ha identificado riesgo de cicatriz en el lugar de aplicación como una nueva reacción adversa asociada a la administración de este principio activo.
Levetiracetam (Keppra®, Laurak®)	Errores de medicación asociados con sobredosificación accidental de la solución oral	Levetiracetam está indicado para el tratamiento de la epilepsia en adultos y niños. En estos últimos la dosis a administrar depende del peso y la edad del paciente y se considera que la solución oral resulta la presentación más adecuada. La solución oral se encuentra disponible en tres formatos: frasco de 150 ml con jeringa de 1 ml, frasco de 150 ml con jeringa de 3 ml y frasco de 300 ml con jeringa de 10 ml. Se han notificado casos de sobredosis accidental de levetiracetam en niños en los que llegaron a administrarse hasta 10 veces la dosis pautada por el médico. La mayoría de los casos fueron debidos a confusión de la dosis administrada o a que la jeringa que se empleó para dosificar el medicamento no era la correcta. La sobredosis de levetiracetam puede causar entre otros: somnolencia, agitación, depresión respiratoria y coma. Para tratar de evitar que se produzcan más errores de dosificación, se ha instado a los titulares de la autorización de comercialización que comercializan más de una presentación de levetiracetam solución oral a usar códigos de color y pictogramas para: diferenciar una presentación de otra, indicar claramente el rango de edad para el cual está prevista cada presentación e indicar claramente en la caja/etiquetado qué dispositivo de dosificación debe utilizarse con cada presentación concreta. Se realizará un continuo seguimiento de tales medidas.

TABLA 1. CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (Cont.)

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Lomitapida (Lojuxta®)	Deshidratación	Durante la experiencia posautorización, se han notificado casos de deshidratación para los que en muchas ocasiones fue precisa la hospitalización, en pacientes tratados con lomitapida . Por tal motivo, se debe advertir a los pacientes tratados con lomitapida del riesgo potencial de deshidratación relacionada con reacciones adversas gastrointestinales al tiempo que se les debe instruir acerca de las precauciones a adoptar para evitar la depleción de líquidos. Adicionalmente, se han identificado alopecia y mialgia como nuevas reacciones adversas asociadas a la administración de este principio activo.
Metronidazol (Flagyl oral y parenteral, y EFG)	Toxicidad hepática y neurológica grave en pacientes con síndrome de Cockayne	El síndrome de Cockayne (SC) es una rara alteración neurodegenerativa con penetrancia autosómica recesiva. Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave e insuficiencia hepática (incluyendo un paciente con desenlace mortal), en pacientes con SC que recibían metronidazol por vía sistémica. Tras haberse realizado la revisión tanto de los casos notificados como de la literatura publicada y el análisis de la asociación temporal de los mismos, se ha concluido que existe relación de causalidad entre la administración de metronidazol y la aparición de los eventos hepáticos. En base a ello, no deberá administrarse metronidazol a pacientes con SC a menos que no exista alternativa terapéutica disponible. En caso de que finalmente se decida administrar el medicamento se realizará una estrecha monitorización de la función hepática del paciente. De detectarse alguna alteración en los valores hepáticos se suspenderá el tratamiento.
Nalmefeno (Selincro®)	Cambios en el prospecto para destacar la contraindicación con opioides	Para subrayar la contraindicación existente en cuanto a la administración concomitante de nalmefeno con opioides, el prospecto se actualizará para incluir metadona y buprenorfina como ejemplos de sustancias opioides contraindicadas.
Paclitaxel (Abraxane® y EFG) unido a albúmina	Interacciones farmacológicas	El metabolismo de paclitaxel está catalizado parcialmente por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Se debe tener precaución al administrar paclitaxel unido a albúmina conjuntamente con medicamentos con conocida capacidad para inhibir las mencionadas isoenzimas. Asimismo, se recomienda no administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inductores de las mismas.
Paclitaxel (Abraxane® y EFG)	Interacciones farmacológicas, CID y alopecia	Se ha descrito la interacción farmacológica de paclitaxel con las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Se han identificado como reacciones adversas asociadas a la administración de este principio activo la coagulación intravascular diseminada y la alopecia.
Pregabalina (Lyrica®, Aciryl®, Gatica® y EFG)	Crisis epilépticas asociadas a sobredosis	Se han identificado casos de crisis epilépticas en pacientes con sobredosis de pregabalina .
Ruxolitinib (Jakavi®)	Riesgo de infecciones oportunistas y aumento parámetros lipídicos	Se incluirá tanto en la ficha técnica como en el prospecto una advertencia sobre el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas durante el tratamiento con ruxolitinib . Adicionalmente, la administración de ruxolitinib se ha asociado con incrementos en los parámetros lipídicos incluido el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el control lipídico y el tratamiento de la dislipidemia de acuerdo a las guías clínicas.

TABLA 1: CAMBIOS EN LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CIERTOS MEDICAMENTOS (Cont.)

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Tegafur/gimeracilo/ oteracilo potásico (Teysono®)	Deficiencia de células madre limbares	Se ha identificado deficiencia de células madre limbares como nueva reacción adversa.
Testosterona (Reandron®, Testex®, Testex Prolongatum®)	Trastornos de la coagulación	La testosterona se debe usar con precaución en pacientes con trombofilia, teniendo en cuenta que se han presentado estudios e informes posteriores a la comercialización relacionados con eventos trombóticos en estos pacientes durante el tratamiento con testosterona.

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 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.