

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

RECOMENDACIÓN DE NO INICIAR NUEVOS TRATAMIENTOS CON HIERRO-ISOMALTÓSIDO (▼ MONOFERRO®) DEBIDO AL RIESGO DE REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios de que recientemente el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de hierro-isomaltósido (▼ Monoferro®). Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con este producto.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha comunicado¹ las precauciones en el uso del medicamento ▼ **Monoferro® (hierro-isomaltósido)** con motivo de las graves reacciones adversas (RAM) de hipersensibilidad. La utilización de medicamentos con hierro por vía intravenosa puede asociarse con la aparición de RAM de hipersensibilidad. Este problema ya fue objeto de evaluación en el año 2013 (Véase la Nota informativa MUH (FV), 20/2013, la AEMPS comentada en PAM²). En España se encuentran comercializados los siguientes preparados de hierro para administración intravenosa:

- Hierro-carboximaltosa (▼ Ferinject®);
- Hierro-dextrano (▼ Cosmofer®);
- Hierro-isomaltósido (▼ Monoferro®);
- Hierro-sacarosa (▼ Feriv®, ▼ Venofer®).

Recientemente el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) ha recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de RAM graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de **hierro-isomaltósido (▼ Monoferro®)**. En concreto, a fecha 5 de julio de 2017, tras haberse realizado una búsqueda en la base de datos del SEFV-H, FEDRA³, se identificaron un total de 108 casos notificados de sospechas de reacciones anafilácticas graves o de situaciones clínicas graves relacionadas con anafilaxia/shock anafiláctico, asociados a la administración de alguno de los preparados de hierro intravenoso.

Cuarenta y cuatro de esas 108 notificaciones graves, estaban relacionadas con la administración de **hierro-**

isomaltósido (▼ Monoferro®). Con la estimación de 5080 pacientes expuestos en 2017 (en base a las cifras de ventas del producto), la tasa de notificación de reacciones graves de hipersensibilidad (casos notificados en relación a los pacientes tratados) es bastante más elevada que la estimada para otros preparados de hierro de administración intravenosa.

■ RECOMENDACIONES

Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con hierro-isomaltósido (▼ Monoferro®). La AEMPS informará de la decisión final que se adopte en base a la evaluación detallada de todos los datos disponibles.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Se recomienda no iniciar nuevos tratamientos con ▼Monoferro® (hierro-isomaltósido) debido al riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. Nota informativa MUH (FV) nº 8/2017, 19 de julio de 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_08-2017-hierro_isomaltosido.pdf (consultado 03 octubre 2017)
2. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones. Nota informativa MUH (FV), nº 20/2013, 2 de julio de 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_20-2013-hierro_intravenoso.htm (consultado 03 octubre 2017).
3. **FEDRA: Farmacovigilancia Española.** Datos de Reacciones Adversas, base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H)

CLOZAPINA: MODIFICACIÓN DEL PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de los cambios en el Programa de Seguimiento de los tratamientos con clozapina. A partir de la fecha de publicación (04-10-17) de esta nota informativa, no será necesario enviar a la AEMPS los resultados de las analíticas de los pacientes en tratamiento con clozapina. Adicionalmente se recuerda que deben seguirse realizando los controles analíticos en los pacientes en

tratamiento según lo establecido en las fichas técnicas de los medicamentos con clozapina; las condiciones de prescripción y dispensación de estos medicamentos no se han modificado.

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha comunicado¹ los cambios en el programa de Seguimiento de tratamientos con clozapina que se estableció en 1993, con la Orden ministerial² sobre Medicamentos de Especial Control Médico (ECM) de 1985.

Clozapina es un antipsicótico indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (en pacientes resistentes, así como en aquellos en los que se presenten reacciones adversas neurológicas graves no tratables con otros fármacos antipsicóticos) y de los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson cuando haya fallado el tratamiento estándar (ver indicaciones detalladas en las *fichas técnicas de los medicamentos con clozapina* siguientes: **Clozabrai®**, **Clozapina Farmalider®**, **Leponex®**, **Nemea®**. Puede consultarse la información de estos medicamentos en BOT Plus y en la web de la AEMPS, sección CIMA: medicamentos que contienen clozapina).

Se ha estimado que el riesgo de aparición de neutropenia y agranulocitosis es aproximadamente del 3% y del 1% respectivamente³⁻⁵, por lo que durante el tratamiento es necesario realizar controles hematológicos para detectar alteraciones de la serie blanca precozmente y retirar el tratamiento evitando la aparición de agranulocitosis. Estos controles son más frecuentes durante las primeras 18 semanas de tratamiento, periodo de mayor riesgo.

La ficha técnica de estos medicamentos recoge los requerimientos de estos controles al inicio y a lo largo del tratamiento, así como las pautas de actuación según los resultados de los mismos en el caso de presentarse un descenso en las cifras de neutrófilos. Los profesionales sanitarios que establecen el tratamiento con clozapina deben asegurarse de que la situación clínica del paciente, sus circunstancias sociales y su actitud hacia el tratamiento farmacológico son compatibles con estos requerimientos de control hematológico.

En 1993, cuando se autorizó la comercialización de **clozapina**, se establecieron condiciones específicas para su prescripción y dispensación, así como el programa de seguimiento de los pacientes, el cual incluía la obligación de los profesionales sanitarios de suministrar información sobre la dispensación (por tratarse un "Medicamento de Especial Control Médico"², con las siglas ECM en ángulo superior derecho de la cara principal del envase⁶) y los resultados de los controles analíticos de los pacientes en tratamiento, que los médicos tenían que enviar periódicamente, actualmente a la AEMPS. Además en el momento de la dispensación el farmacéutico debía verificar la cumplimentación de los controles periódicos en la cartilla para el paciente. En la Circular 10/93 de la Dirección General de Farma-

cia y Productos Sanitarios (DGFPS)⁷ se especificaban estos requisitos.

La experiencia ha demostrado que estos controles hematológicos (recuento y fórmula leucocitaria semanal o mensual) son eficaces en la prevención de la aparición de agranulocitosis y sus posibles complicaciones y que los médicos prescriptores conocen la obligación de realizarlos tal y como establecen la fichas técnicas de los medicamentos con clozapina. Por ello, se considera necesario simplificar el programa, con el objetivo fundamental de reducir la carga burocrática que acarrea, sin por ello dejar de velar por la correcta utilización de los medicamentos que contienen clozapina.

■ RECOMENDACIONES

Como consecuencia, a partir de la fecha de esta nota informativa (04-10-17):

- *No será necesario que los médicos prescriptores envíen a la AEMPS los resultados de los controles hematológicos de los pacientes tratados con clozapina, sin embargo esto no exime de realizar estos controles de acuerdo a las condiciones de autorización de los medicamentos con este principio activo y registrarlos en la historia clínica del paciente.*
- *Tampoco será necesario que los médicos entreguen la cartilla del paciente en el momento de la prescripción ni solicitarla al paciente para la dispensación en las oficinas de farmacia.*
- *Los medicamentos que contienen clozapina siguen teniendo la calificación de medicamentos de especial control médico y, por lo tanto, sujetos a sus requisitos de dispensación.*
- *Los laboratorios farmacéuticos titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) de medicamentos que contienen clozapina dejarán de elaborar y distribuir materiales impresos o descargables para su cumplimentación y/o envío postal (impresos de controles analíticos, reacciones adversas y cartilla del paciente).*

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Clozapina: modificación del programa de seguimiento de los pacientes. Nota informativa MUH (FV), 10/2017, 4 de octubre de 2017. Disponible en la página web: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsosHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_10-2017-clozapina.htm (consultado 05 octubre 2017).
2. BOE: Orden Ministerial de 13 de Mayo de 1985 del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre Medicamentos de Especial Control Médico.
3. Atkin k et al. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving Clozapine in the UK and Ireland. British Journal of Psychiatry 1996; 169: 483-8.
4. Alvir JMJ et al. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. New Engl J Med 1993; 329: 162-7.
5. Ponsa A et al. Clozapina y agranulocitosis en España: ¿tenemos una población más segura?. Seguimiento hematológico

a 5 años de una cohorte de pacientes tratados con clozapina. Rev Psiquiatr Salud Ment 2012; 5: 37-42.

6. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:** ¿Conoce todo lo que le está diciendo su medicamento? Información y simbología presente en los envases de los medicamentos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/docs/Infografia-envase-medicamento.pdf> (consultado 05 octubre 2017)
7. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios: Reglamentación específica para la prescripción, dispensación y utilización de LEPONEX. Circular 10/93 DGFPS, 1993. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informacion/informativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/2017/docs/NI-MUH_FV_10-2017_CIRCULAR-CLOZAPI-NA-10-93.pdf (consultado 05 octubre 2017)

BRIVUDINA (NERVINEX®): SE RECUERDA QUE ESTÁ CONTRAINDICADA SU ADMINISTRACIÓN JUNTO CON ANTINEOPLÁSICOS, ESPECIALMENTE 5-FLUOROPIRIMIDINAS, DEBIDO A LA INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recuerda que no debe administrarse Nervinex® (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica o con preparaciones tópicas de 5-fluorouracilo, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente. Asimismo, es indispensable que antes de prescribir Nervinex® (brivudina), el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica, ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recordado¹ las recomendaciones en el uso de **brivudina (Nervinex®)** para evitar toxicidades al combinar su uso con antineoplásicos, incluso de uso tópico como 5-fluorouracilo. **Brivudina**, principio activo de **Nervinex®**, es un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes.

En junio de 2012 la AEMPS emitió² una Nota Informativa alertando a los profesionales sanitarios acerca de la interacción, potencialmente mortal, entre **brivudina** y los medicamentos antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas: **5-fluorouracilo** incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo **capecitabina**, **floxuridina**, **tegafur**) y combinación de medicamentos que contienen estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (**flucitosina**). Dicha nota estuvo motivada por la notificación en España de 6 casos mortales debido a la administración conjunta de estos medicamentos, a pesar de

que la interacción era conocida y aparecía claramente descrita en la ficha técnica y prospecto de **Nervinex® (brivudina)** e incluso se mencionaba expresamente en el envase del medicamento.

Adicionalmente a la Nota Informativa, en agosto de 2012, se distribuyó entre los profesionales sanitarios una carta de seguridad a profesionales sanitarios (DHPC)³ por parte del laboratorio farmacéutico titular de **Nervinex® (brivudina)**, alertando asimismo sobre esta interacción.

Una nueva revisión de los casos notificados en España ha constatado que a pesar de las medidas informativas realizadas, el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano, sigue recibiendo notificaciones de casos mortales debidos a la administración conjunta de **brivudina** y antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas. En concreto, desde la emisión de la nota en el año 2012, se han notificado 7 nuevos casos mortales. El consumo de **brivudina** a lo largo de estos años se ha mantenido estable.

■ RECOMENDACIONES

Por todo ello la AEMPS considera necesario recordar de nuevo a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- *No debe administrarse Nervinex® (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica especialmente si están tratados con 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente.*
- *Es indispensable que, antes de prescribir Nervinex® (brivudina) el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.*
- *Es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el comienzo del tratamiento con medicamentos 5-fluoropirimídicos. Como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.*
- *En caso de administración accidental de 5-fluorouracilo o medicamentos relacionados, a pacientes tratados con brivudina, ambos medicamentos deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad de las fluoropirimidinas. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación.*

Para una mayor información se puede leer la ficha técnica de Nervinex disponible en CIMA, el centro de información online de medicamentos de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/>).

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Brivudina (Nervinex®): se recuerda que está contraindicada su administración junto con antineoplásicos, especialmente 5-fluoropirimidinas, debido a la interacción potencialmente mortal. Nota MUH (FV) nº 9/2017, 07 de septiembre (corrección del 11 de septiembre) de 2017. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_09-2017-brivudina-Nervinex.htm (consultado 03 octubre 2017).
2. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Brividina (Brinix®, Nervinex®, Nervol®): interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas. Nota MUH (FV) nº 7/2012, 1 de junio de 2012. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_07-2012.htm (consultado 03 octubre 2017).
3. **Comunicación dirigida a profesionales sanitarios (DHPC).** Riesgo de interacciones medicamentosas potencialmente mortales entre el antiviral brividina (Nervinex®, Nervol®, Brinix®) y los antineoplásicos del grupo de las 5-fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina, floxuridina, tegafur) u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina). Lab. Menarini, 3 agosto 2012. Disponible en la web: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2012/carta-Brividine_DHPC_RMS_03-08-2012.pdf

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**.

MÉTODO ELECTRÓNICO: 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.