

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz*

ROACTEMRA® (TOCILIZUMAB): RIESGO (POCO FRECUENTE) DE DAÑO HEPÁTICO GRAVE INCLUYENDO FALLO HEPÁTICO AGUDO QUE REQUIERE TRASPLANTE

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado sobre los casos graves observados de daño hepático, incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia (algunos de ellos requirió trasplante), en pacientes tratados con tocilizumab. La frecuencia de aparición de casos de hepatotoxicidad grave asociados a la administración de este medicamento se considera rara.

- Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan signos y síntomas sugestivos de daño hepático.
- En pacientes tratados con tocilizumab en alguna de sus indicaciones reumatológicas, se deberán monitorizar los niveles de alanino-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST).

La AEMPS ha acordado remitir una carta de seguridad¹ por parte del laboratorio titular para informar a los profesionales sanitarios de que se han observado casos graves de daño hepático incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia (algunos de ellos requirió trasplante), en pacientes tratados con tocilizumab (RoActemra®). La frecuencia de aparición de casos de hepatotoxicidad grave asociados a la administración de este medicamento se considera rara.

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de:

- Artritis reumatoide (AR).
- Arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos (solo formulación subcutánea).
- Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en pacientes de 2 años de edad y mayores.
- Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs).

Se conoce que tocilizumab puede producir elevación transitoria o intermitente, de leve a moderada, de las transaminasas hepáticas, y que este hecho tiene lugar más frecuentemente cuando se usa en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, metotrexato). Una evaluación de los casos acumulados de daño hepático grave asociados a la administración de tocilizumab identificó 8 casos que incluían fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia. Estos casos ocurrieron entre 2 semanas y más de 5 años

después de iniciarse el tratamiento con este medicamento, con una mediana de latencia de 98 días. Dos casos de fallo hepático agudo requirieron trasplante hepático.

Considerando los datos procedentes de ensayos clínicos, se estima que estos eventos de daño hepático grave son raros y que el perfil beneficio-riesgo de tocilizumab en las indicaciones autorizadas se mantiene favorable.

No obstante, deberán ser monitorizados los pacientes con AR, ACG, AIJp y AIJs cada 4 a 8 semanas, durante los 6 primeros meses de tratamiento y cada 12 semanas a partir de entonces. No se recomienda tratamiento con tocilizumab en pacientes con niveles de ALT o AST 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). Se deberá tener precaución cuando se considere iniciar tratamiento con tocilizumab en pacientes con ALT o AST 1,5 veces por encima del LSN.

Las modificaciones recomendadas de dosis (reducción, interrupción o discontinuación) de tocilizumab debido a la detección de valores anormales en los niveles de enzimas hepáticas permanecen sin cambios, por lo que se debe recurrir a las recomendaciones de la Ficha Técnica autorizada para el medicamento.

Por último, hay que tener presente que esta actualización no aplica a la indicación de tocilizumab para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) de células T, en adultos y en población pediátrica de 2 años de edad y mayores.

■ RECOMENDACIONES

En función de todo lo anterior se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Aconsejar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan signos y síntomas sugestivos de daño hepático.
- En pacientes tratados con tocilizumab en alguna de sus indicaciones reumatológicas se deberán monitorizar los niveles de alanino-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST):
 - Cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento.
 - Cada 12 semanas a partir de entonces.
- Se deberá tener precaución si se considera iniciar tratamiento con tocilizumab en pacientes con valores de ALT o AST > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento con tocilizumab en pacientes con ALT o AST >5 veces por encima del LSN.
- Ante la detección de valores anormales en los niveles de enzimas hepáticas, podría ser necesario tener

* Consultor en Farmacovigilancia (mmadurgasanz@gmail.com)

que modificar (reducir, interrumpir o discontinuar) la dosis de tocilizumab. Las modificaciones recomendadas de dosis permanecen sin cambios (véase la Ficha Técnica autorizada).

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** RoActemra® (tocilizumab): riesgo (poco frecuente) de daño hepático grave incluyendo fallo hepático agudo que requiere trasplante. Carta informativa de seguridad para los profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés). 27 de junio de 2019. Disponible en la página web de la AEMPS: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/DHPC_Tocilizumab_27062019.pdf (consultado a 1 julio de 2019).

MODAFINILO (MODIODAL®, PROVIGIL®, VIGIL® Y EFG): CONTRAINDICADO EN CANADÁ Y EUROPA DURANTE EL EMBARAZO POR RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS

La agencia canadiense Health Canada ha alertado de malformaciones congénitas asociadas al uso de modafinilo (Alertec®, en Canadá; Modiodal®, Provigil®, Vigil® y EFG) y contraindica su uso en el embarazo.

Modafinilo es un fármaco simpaticomimético de acción central cuya única indicación autorizada en la Unión Europea es la somnolencia excesiva asociada a narcolepsia con o sin cataplejía.

La agencia canadiense, *Health Canada*, ha informado¹ de malformaciones congénitas asociadas al uso de modafinilo (Alertec®, en Canadá; Modiodal®, Provigil®, Vigil® y EFG).

En febrero de 2019, el laboratorio *Teva Canada Innovation* informó a *Health Canada* sobre los resultados del informe anual de 2018 del “Registro de Embarazo de Nuvigil®/Provigil® (modafinil)”, en curso en los Estados Unidos. Los resultados sugirieron una mayor tasa de anomalías congénitas mayores y otras reacciones adversas en los niños expuestos al **fármaco en el útero**.

Alertec® (modafinilo en comprimidos de 100 mg) está indicado en Canadá para el tratamiento sintomático de la somnolencia excesiva en pacientes adultos con narcolepsia, apnea obstructiva del sueño (AOS) y trastorno del trabajo por turnos (SWD, un trastorno del sueño del ritmo circadiano).

Después de que se observó en estudios con animales toxicidad en el desarrollo, la FDA, la agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos solicitó el inicio de un Registro de Embarazo con Nuvigil®/Provigil® para caracterizar los resultados fetales y del embarazo asociados con Provigil® (modafinilo) y Nuvigil® (armodafinilo, el enantiómero R de modafinilo, no comercializado en Canadá) durante el embarazo.

En el informe a *Health Canada* se documentaron casos de aborto espontáneo y de anomalías congéni-

tas importantes, incluidas anomalías congénitas cardíacas. La frecuencia de anomalías congénitas mayores (17,3%) y anomalías cardíacas (4%) asociadas con la exposición a modafinilo y/o armodafinilo fue superior a la frecuencia observada en la población general (3% y 1%, respectivamente). También ha habido notificaciones posautorización de malformaciones congénitas y de bajo crecimiento fetal, así como casos de bebés que no prosperaron (desarrollo físico deficiente).

Sobre la base de los hallazgos del “Registro de Embarazos” y de los casos de notificaciones espontáneas en el periodo posautorización que comunicaron anomalías congénitas importantes (por ejemplo, anomalías cardíacas o microcefalia), se ha actualizado la *información para prescribir* o ficha técnica (el denominado CPM, *Canadian Product Monography*) para incluir una contraindicación al uso de Alertec® en el embarazo y para proporcionar información adicional sobre los hallazgos del registro.

Recientemente, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) ha revisado² la limitada experiencia en humanos procedente del *registro de embarazos* y de la notificación espontánea, por lo cual se constata la sospecha de que modafinilo causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Así, modafinilo no debe emplearse durante el embarazo y las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos eficaces. Se recuerda que, dado que modafinilo puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, se precisan métodos alternativos adicionales de contracepción.

■ RECOMENDACIONES

La agencia canadiense *Health Canada* hace las siguientes recomendaciones de uso para modafinilo. Similares medidas se han tomado en Europa [ver a continuación, la sección “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)”]:

- Cuando se utiliza durante el embarazo, Alertec® (modafinilo) se ha asociado con casos de malformaciones congénitas fetales importantes, incluidas anomalías cardíacas congénitas.
- Alertec® ahora está contraindicado en mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas. Esta información se ha incluido en las secciones *Contraindicaciones*, *Advertencias* y *Precauciones e Información del medicamento para el paciente* de la monografía para prescribir de los medicamentos canadienses (CPM, de sus siglas en inglés) para Alertec®.
- Se recomienda a los profesionales sanitarios que dialoguen sobre lo siguiente con todas las pacientes con potencial reproductivo, tratadas o que se tratarán con Alertec®:
 - Los riesgos potenciales asociados con Alertec® para el feto durante el embarazo.

- La necesidad de una prueba de embarazo negativa dentro de una semana antes de comenzar el tratamiento con Alertec®.
 - La necesidad de usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Alertec® y durante dos meses después de interrumpir el tratamiento con Alertec®.
 - La posible reducción de la efectividad de los anticonceptivos hormonales esteroideos cuando se usa Alertec®. Los pacientes que usan anticonceptivos hormonales esteroideos deben usar métodos anticonceptivos alternativos o adicionales durante y en los dos meses siguientes tras suspender el tratamiento con Alertec®.
- *Health Canada*, en colaboración con *Teva Canada Innovation*, actualizará el CPM de Alertec® para reflejar esta nueva información de seguridad y trabajará con los fabricantes de versiones genéricas de modafinilo para actualizar sus respectivos CPM.

Referencias

1. **Health Canada.** Alertec® (modafinil) and the Risk of Congenital Anomalies. Recalls and safety alerts, 20-06-2019. Disponible en la página web: <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70201a-eng.php> (consultado a 1 de julio de 2019).
2. **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 sobre Medicamentos de uso Humano, Abril 2019, 10 de junio de 2019, páginas 8 y 9. Disponible en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/abril/docs/boletin-mensual-MUH_abril-2019.pdf (consultado a 1 de julio de 2019).

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 los datos de los informes periódicos de seguridad (IPS; en inglés PSUR), de forma colaborativa entre todas las 28 agencias nacionales, se presentan los cambios y se acuerdan en las reuniones mensuales del PRAC. A continuación se muestran los últimos cambios de información de seguridad acordados recientemente en el PRAC.

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha acordado cambios en las fichas técnicas y los prospectos de los siguientes medicamentos, siendo los más importantes los que se describen en la **Tabla 1**, según informa^{1,2} la AEMPS en sus Boletines Mensuales de marzo, abril y mayo de 2019.

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 sobre Medicamentos de uso Humano, Marzo 2019, 29 de abril de 2019, páginas 6 y 7. Disponible en la web: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/marzo/docs/boletin-mensual-MUH_marzo-2019.pdf (consultado a 1 de julio de 2019).
2. **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 sobre Medicamentos de uso Humano, Abril 2019, 10 de junio de 2019, páginas 8 y 9. Disponible en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/abril/docs/boletin-mensual-MUH_abril-2019.pdf (consultado a 1 de julio de 2019).
3. **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 sobre Medicamentos de uso Humano, Mayo 2019, 26 de junio de 2019, páginas 3 a 5. Disponible en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2019/mayo/docs/boletin-mensual-MUH_mayo-2019.pdf (consultado a 1 de julio de 2019).

DENOSUMAB (PROLIA®): POSIBLE RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES MÚLTIPLES TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha informado de que se han notificado casos de fractura vertebrales, algunas múltiples, tras la suspensión del tratamiento con Prolia® (denosumab).

Se recuerda que Prolia® únicamente se debe de utilizar en pacientes con elevado riesgo de fracturas y se recomienda a los profesionales sanitarios considerar, antes de comenzar a tratar al paciente, la posible aparición de fracturas vertebrales múltiples al retirar el tratamiento.

Cuando se interrumpa el tratamiento se deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica, en relación con la estrategia terapéutica a seguir, además de realizar una estrecha vigilancia del paciente.

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Adapaleno (▼ Differine®, ▼ Epiduo® con peróxido de benzoilo)	Nuevas reacciones adversas identificadas	Se han identificado reacción anafiláctica, angioedema, quemadura en el lugar de aplicación, hipopigmentación de la piel e hiperpigmentación de la piel como nuevas reacciones adversas asociadas a adapaleno. La mayoría de los casos de “quemaduras en el lugar de aplicación” fueron quemaduras superficiales, aunque se han notificado casos con quemaduras de segundo grado o quemaduras graves.
Aripiprazol (Abilify®, Adexyl®, Apaloz®, Arizol®, Tractiva®, Xerana® Zyklor® y EFG)	Caídas y crisis oculógira	Aripiprazol puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que podría provocar caídas. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes con mayor riesgo, y se debe considerar una dosis inicial más baja. Asimismo, se ha identificado crisis oculógira como nueva reacción adversa asociada al medicamento.
Citalopram (Citalvir®, Prisdal®, Seregra®, Seropram® y EFG) y escitalopram (Cipralex®, Diprex®, Esertia®, Essential®, Heipram® y EFG)	Interacción con fluconazol (Candif®, Diflucan®, Loitin® y EFG)	Se ha identificado una interacción farmacocinética entre citalopram/escitalopram y fluconazol al ser este último un inhibidor potente del citocromo CYP2C19.
Clopidogrel (Cipralex®, Grepid®, Iscover®, Maboclop®, Plavix®, Vatuod® y EFG) y clopidogrel/ácido acetilsalicílico (Duoplavin®)	Interacción con ritonavir (Norvir® y EFG; Kaletra® con lopinavir) y cobicistat (Tybost® y en combinaciones: ▼ Evotaz®, ▼ Genvoya®, ▼ Rezolsta®, ▼ Symtuza®, Stribild®)	Se ha demostrado una exposición significativamente menor al metabolito activo de clopidogrel y una menor inhibición plaquetaria en pacientes con VIH que reciben tratamientos antirretrovirales potenciados con ritonavir o cobicistat. Aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta se han notificado casos de pacientes con VIH que recibían un potenciador farmacocinético del tratamiento antirretroviral, y que han experimentado acontecimientos de re-oclusión después de una des-obstrucción, o que han sufrido episodios de trombosis mientras recibían un tratamiento de carga con clopidogrel. La exposición a clopidogrel y la inhibición plaquetaria media pueden disminuir con el uso concomitante de ritonavir. Por consiguiente, se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con potenciadores farmacocinéticos del tratamiento antirretroviral.
Dabrafenib (Tafinlar®)	Reacciones adversas cutáneas graves en combinación con trametinib (Mekinist®)	Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves durante el tratamiento en combinación de dabrafenib y trametinib, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser mortales. Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas y se deben monitorizar cuidadosamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran reacción cutánea grave se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib y trametinib.
Daunorubicina (Daunoblastina®)	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)	Se han notificado casos de SEPR con daunorubicina cuando se utiliza en combinación con quimioterapia. SEPR es un trastorno neurológico que se puede manifestar con cefalea, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Puede haber hipertensión de leve a grave. Para confirmar el diagnóstico de SEPR es necesario realizar una resonancia magnética. En pacientes con SEPR, se debe considerar la interrupción del tratamiento con daunorubicina.
Denosumab (Prolia®)	Hipocalcemia graves, erupciones liquenoides y alopecia	Se han notificado casos mortales de hipocalcemia con Prolia® (efecto ya conocido para denosumab) con una asociación temporal concreta con la administración. Por ello, se debe añadir en el texto actual que hace referencia a la hipocalcemia, en la sección 4.4 de la Ficha Técnica, lo siguiente: “En el ámbito posautorización se ha notificado hipocalcemia sintomática grave (incluidos casos mortales) que ocurrió, en la mayoría de los casos, a las primeras semanas de iniciar el tratamiento, pero pueden ocurrir más tarde”. Asimismo, se han notificado erupciones liquenoides medicamentosas (por ejemplo, reacciones tipo liquen plano) y alopecia en pacientes a tratamiento con Prolia® en el ámbito posautorización.

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Ibuprofeno/pseudo-efedrina (Bisolfren®, Gripaduo®), paracetamol/pseudoefedrina (Frenadol® Descongestivo, Gelocatil® Gripe con Pseudoefedrina, Pharmatusgrip®, Termalgín Resfriado®, Vincigrip®), ácido acetilsalicílico/pseudoefedrina, y pseudoefedrina (Respidina® y EFG)	Colitis isquémica	Se han notificado algunos casos de colitis isquémica con la toma de medicamentos que contienen pseudoefedrina. En caso de aparición repentina dolor abdominal, sangrado rectal u otros síntomas de colitis isquémica, se debe discontinuar la pseudoefedrina y buscar atención médica.
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/serotonina y noradrenalina (ISRN) (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina)	Persistencia de disfunción sexual	En pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, o con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la interrupción del tratamiento. Se incorporará este hallazgo a las advertencias de estos medicamentos.
Modafinilo (Modiodal®, Provigil®, Vigil® y EFG)	Sospecha de malformaciones congénitas	Basándose en la limitada experiencia en humanos procedente de un <i>registro de embarazo</i> y de la notificación espontánea, se sospecha que modafinilo causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Modafinilo no debe emplearse durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos eficaces. Se recuerda que, dado que modafinilo puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, se precisan métodos alternativos adicionales de contracepción. <i>Ver artículo sobre este asunto y la decisión en Canadá.</i>
Montelukast (Monkasta®, Pluralais®, Singulair® y EFG)	Advertencia sobre acontecimientos neuropsiquiátricos y nueva reacción adversa identificada (disfemia)	Los acontecimientos neuropsiquiátricos en adultos, adolescentes y niños que toman montelukast son ya conocidos y figuran en la sección de reacciones adversas de la ficha técnica y el prospecto. Con el objeto de aumentar aún más el conocimiento y la concienciación de los mismos, se reforzarán las advertencias sobre este asunto en la información de producto, indicando que los pacientes y los médicos deben estar atentos a la aparición de acontecimientos neuropsiquiátricos. Se deben dar instrucciones a los pacientes y/o cuidadores para que notifiquen a su médico si se producen estos cambios. Se tienen que evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con montelukast si apareciesen. Adicionalmente se ha identificado disfemia como nueva reacción adversa asociada al medicamento. Disfemia es el trastorno del habla caracterizado por la frecuente repetición o prolongación de los sonidos, sílabas o palabras, o por frecuentes dudas o pausas que interrumpen el flujo rítmico del habla.
Naloxegol (▼ Moventig®)	Perforación gastrointestinal en pacientes con riesgo de perforación	Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en el ámbito posautorización, incluidos casos mortales, cuando se utilizó naloxegol en pacientes con riesgo elevado de perforación gastrointestinal (GI). Naloxegol no se debe emplear en pacientes con sospecha o certeza de obstrucción GI o en pacientes con riesgo elevado de obstrucción recurrente, ni en pacientes con cáncer subyacente que tengan un riesgo exacerbado de perforación GI.
Naltrexona/bupropión (▼ Mysimba®)	Somnolencia y pérdida de conciencia	Se han identificado como nuevas reacciones adversas asociadas al medicamento somnolencia y pérdida de conciencia. Dado que el uso de naltrexona/bupropión (▼ Mysimba®) se ha asociado a somnolencia y a episodios de pérdida de conciencia, a veces provocados por convulsiones, debe advertirse a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas durante el tratamiento con naltrexona/bupropión (▼ Mysimba®), sobre todo al principio del tratamiento o durante la fase de aumento de la dosis. Y a los pacientes que presenten mareos, somnolencia, pérdida de conciencia o convulsiones, advertirles que eviten conducir o utilizar máquinas hasta que se hayan resuelto estos efectos adversos. Como alternativa, se podría considerar la suspensión del tratamiento.

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

Fármaco (medicamento/s)	Problema de seguridad (RAM)	Comentarios y recomendaciones
Ocrelizumab (▼ Ocrevus®)	Nuevas RAM	Se ha identificado una asociación entre la disminución de los niveles de inmunoglobulinas y las infecciones graves.
Paracetamol (Acecat®, Antidol®, Apiredol®, Apiretal®, Dolocatil®, Dolostop®, Efetamol®, Efferaldol®, Efferalgan®, Febrectal®, Gelocatil®, Panadol®, Termalgin®... y EFG)	Exposición en el embarazo y trastornos del aparato urogenital y en el neurodesarrollo en niños	La revisión de la información disponible, procedente de la literatura científica, de estudios clínicos y no clínicos, y de estudios observacionales, no evidencia una asociación entre el uso prenatal de paracetamol y el impacto en el aparato urogenital o alteraciones del neurodesarrollo del niño expuesto intraútero. Si se considera clínicamente necesario, el paracetamol puede emplearse en el embarazo, no obstante, se recomienda utilizarlo a la dosis mínima eficaz, durante el menor tiempo posible.
Pembrolizumab (▼ Keytruda®)	Nueva RAM	Linfohistiocitosis hemofagocítica.
Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)	Interacción con glecaprevir/pibrentasvir (▼ Maviret)	La administración conjunta de glecaprevir/pibrentasvir e inhibidores de la HMG-COA-reductasa y puede aumentar la concentración plasmática de los últimos. Aunque no se ha estudiado este efecto con pitavastatina, es probable que se produzca la misma interacción. Se recomienda administrar la dosis más baja de pitavastatina al inicio del tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir (▼ Maviret) y realizar una monitorización clínica de los pacientes que reciban esta combinación.
Pseudoefedrina (Respidina® y EFG, y combinaciones a dosis fijas)	Colitis isquémica	Se han notificado algunos casos de colitis isquémica con la toma de medicamentos que contienen pseudoefedrina. En caso de aparición repentina de dolor abdominal, sangrado rectal u otros síntomas de colitis isquémica, se debe discontinuar la pseudoefedrina y buscar atención médica.
Tianeptina (Zinosal®)	Abuso/dependencia y síndrome de abstinencia e hiponatremia	Después de interrumpir el tratamiento con tianeptina, se han observado síntomas de abstinencia en algunos pacientes (incluso en algunos casos con reducción gradual de la dosis). Se han descrito las reacciones siguientes: ansiedad, mialgias, dolor abdominal, insomnio y artralgias. Cuando se inicie el tratamiento, hay que informar al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia asociado a la interrupción. Debe evitarse la interrupción abrupta del tratamiento: la dosis debe reducirse gradualmente a lo largo de un periodo de 7 a 14 días para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia. Adicionalmente, con el uso de tianeptina se ha descrito hiponatremia, probablemente causada por un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos se registraron en pacientes ancianos, muchos de los cuales tenían antecedentes recientes de alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o afecciones que los predisponían a padecerlas. Se aconseja precaución si el paciente presenta mayor riesgo de hiponatremia, como es el caso de los pacientes ancianos, cirróticos o deshidratados, así como los que siguen tratamiento diurético.
Vortioxetina (Brintellix®)	Nuevas RAM	Hemorragia (incluyendo contusión, equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal o vaginal), reacción anafiláctica y erupción.

(▼) Medicamentos de ‘seguimiento adicional’ (durante sus primeros 5 años desde la autorización y si requieren alguna nueva medida de minimización de riesgos) de los que se recomienda la notificación de TODAS las sospechas de reacciones adversas que identifiquen los ciudadanos y los profesionales sanitarios. Ver “¿Cómo notificar?” en la sección **Información importante**.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ del posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento con denosumab (Prolia®). Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto. Prolia® (denosumab) es un medicamento autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas, para

el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en adultos con riesgo elevado de fracturas (ver ficha técnica de Prolia®).

A pesar de no existir una caracterización completa de este riesgo y de que no se ha modificado la ficha técnica del medicamento, existe preocupación por los

casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H) de fracturas vertebrales (algunas múltiples) tras la suspensión del tratamiento. Por este motivo, la AEMPS ha tratado este tema en su Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), con la participación de expertos en el tratamiento de la osteoporosis, a fin de revisar la información disponible y valorar si se pueden establecer en España recomendaciones sobre el manejo de este posible riesgo.

■ INFORMACIÓN DISPONIBLE

Hasta el 26 de abril de 2019 se han notificado al SEFV-H un total de 64 casos de sospechas de fracturas vertebrales tras la suspensión del tratamiento con Prolia® (diagnosticadas después de 6 meses tras la última dosis administrada). En 44 casos notificados (del total de 64) las fracturas fueron múltiples, en 2 casos se notificó una sola fractura y en 18 de ellos se desconoce. También se han publicado series de casos en nuestro ámbito².

Sin embargo, no se pueden obtener frecuencias de los datos de notificación espontánea, ni pueden determinarse factores de riesgo para la aparición de fracturas tras la suspensión del tratamiento.

Respecto a los datos sobre fracturas vertebrales tras la suspensión del tratamiento, fundamentalmente proceden de un subanálisis *a posteriori* del estudio FREEDOM³, por lo que estos datos deben manejarse con precaución. En este subanálisis se observó que tras la suspensión del tratamiento con denosumab o con placebo, la tasa de fracturas vertebrales fue similar en las pacientes independientemente del producto recibido [tasa de incidencia por 100 años-paciente: denosumab 7,1 (IC_{95%} 5,2-9,1); placebo 8,5 (IC_{95%} 5,5-11,5)]. Sin embargo, la tasa de fracturas múltiples tras la suspensión del tratamiento fue superior para denosumab respecto a placebo [4,2 eventos/100 años-paciente (IC_{95%} 2,8-5,7) vs. 3,2 (IC_{95%} 1,4-5,5)]. Adicionalmente, los resultados indican un riesgo de fractura vertebral múltiple cuatro veces mayor [(odds ratio: 3,9 (IC_{95%} 2,1-7,2)] en las pacientes con fracturas previas al tratamiento respecto a las que no las tenían.

■ CONCLUSIONES

Los casos notificados de fracturas vertebrales múltiples y el incremento de riesgo observado en el subanálisis del estudio FREEDOM en pacientes con fractura previa, apuntan a un riesgo incrementado de éstas tras la suspensión del tratamiento. La información disponible no permite identificar a los pacientes que pudieran estar expuestos a un mayor riesgo de fracturas múltiples tras la retirada del medicamento.

Sería imprescindible llevar a cabo estudios específicos que cuantificaran el riesgo de fracturas tras la suspensión del tratamiento, en particular de fracturas múltiples, así como los posibles factores asociados.

En relación a cuál debe ser la mejor estrategia terapéutica tras la interrupción de denosumab, algunas guías clínicas^{4,5} recomiendan utilizar otro fármaco antiresortivo tras su suspensión, aunque se reconoce que la evidencia científica sobre sus efectos es muy limitada.

■ RECOMENDACIONES

Como consecuencia de todo lo anterior, la AEMPS recomienda a los médicos prescriptores:

- Utilizar solo denosumab (Prolia®) en pacientes de alto riesgo de fracturas y en el contexto de sus indicaciones autorizadas.
- Antes de comenzar un tratamiento con denosumab (Prolia®), se debe considerar el posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples que puede ocurrir tras su suspensión, consultando previamente con un especialista en el tratamiento de la osteoporosis.
- Antes de iniciar el tratamiento, informar a los pacientes sobre este posible riesgo y advertirles de que no suspendan el tratamiento sin consultar previamente con su médico.
- Si se ha de interrumpir el tratamiento con denosumab (Prolia®), seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{4,5} en relación a la estrategia terapéutica a seguir y llevar a cabo una vigilancia estrecha del paciente.
- Además, se recuerda que denosumab (Prolia®) puede ocasionar osteonecrosis del maxilar y que deben llevarse a cabo las acciones preventivas recomendadas, informando detalladamente al paciente, para lo que se puede utilizar la tarjeta de información para el paciente.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Prolia® (denosumab): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento. Nota Informativa MUH (FV), 09/2019, 5 de junio de 2019. Disponible en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-9-2019-denosumab.pdf (consultado a 1 de julio de 2019).
2. **Fernández E, Benavent D, Bonilla G, et al.** Rebound-associated multiple vertebral fractures after discontinuation of denosumab: nine cases report. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(suppl. 2): 450.
3. **Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al.** Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its Extension. *J Bone Miner Res*. 2018; 33: 190-8. DOI: [org/10.1002/jbmr.3337](https://doi.org/10.1002/jbmr.3337).
4. **Sociedad Española de Reumatología (SER)**. Recomendaciones SER sobre osteoporosis (2018). Disponible en la web: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf
5. **National Osteoporosis Guideline Group 2017**. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis (actualizado a julio 2018). Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf>

FEBUXOSTAT (ADENURIC® Y EFG): NO RECOMENDADO EN PACIENTES CON GOTA Y ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de los resultados del ensayo clínico CARES realizado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular: se muestra un aumento significativo del riesgo de mortalidad en pacientes tratados con febuxostat (Adenuric® y EFG) comparado con los pacientes tratados con alopurinol (Zyloric® y EFG).

Se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular grave (por ejemplo, infarto agudo de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ de los resultados de un ensayo clínico CARES con febuxostat (Adenuric® y EFG), que recomiendan limitar su uso en pacientes con antecedentes cardiovasculares.

Febuxostat es un inhibidor potente y selectivo de la xantina-oxidasa (XO) que reduce los niveles de ácido úrico en sangre. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos que contienen febuxostat (Adenuric® y EFG). Sus indicaciones autorizadas son las siguientes (ver ficha técnica² de medicamentos con febuxostat):

- Tratamiento de la hiperuricemia crónica en adultos en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa). Dosis recomendada: 80 mg/día.
- Prevención y el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes adultos sometidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas con un riesgo de intermedio a alto de síndrome de lisis tumoral (SLT). Dosis recomendada: 120 mg/día.

■ ENSAYO CLÍNICO CARES

El ensayo clínico CARES³ (*Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities*) es un estudio doble ciego y aleatorizado realizado en más de 6.000 pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (infarto de miocardio, hospitalización por angina de pecho inestable, revascularización cardíaca o cerebrovascular, ictus, hospitalización por accidente isquémico transitorio, patología vascular periférica, diabetes mellitus con evidencia de patología micro/macrovacular asociada). Su objetivo consistió en valorar el riesgo cardiovascular del tratamiento con febuxostat en relación al tratamiento con alopurinol.

Los resultados de la variable principal (acontecimientos cardiovasculares graves, compuesta por: infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, muerte cardiovascular, angina de pecho inestable que requiera revascularización coronaria urgente) del estudio no mostraron diferencias significativas entre febuxostat y alopurinol (tasa de eventos de 10,8% vs. 10,4%; HR: 1,03; IC_{95%} 0,87-1,23).

Por el contrario, la mortalidad por todas las causas fue significativamente más alta con febuxostat que con alopurinol (7,8% vs. 6,4%; HR: 1,22; IC_{95%} 1,01-1,47) debido principalmente a la mayor mortalidad cardiovascular en el grupo de pacientes tratados con febuxostat (4,3% vs. 3,2%; HR: 1,34; IC_{95%} 1,03-1,73). La tasa de los demás acontecimientos cardiovasculares incluidos en la variable principal fue similar en ambos grupos.

En Europa, el estudio FAST (*Febuxostat vs. Allopurinol Streamlined Trial*) de fase IV ha sido requerido por las Autoridades Sanitarias de la UE para evaluar la seguridad de febuxostat en comparación con alopurinol en pacientes con hiperuricemia crónica sintomática y riesgo cardiovascular. El estudio está actualmente en curso y los resultados se esperan para el segundo trimestre de 2020.

Estos datos del Estudio FAST junto con los del Estudio CARES, dada su importancia sanitaria, se han reunido en una Comunicación Dirigida a los Profesionales sanitarios⁴ (DHPC, por sus siglas en inglés) que se ha difundido en España por parte de los laboratorios titulares de los medicamentos con febuxostat, como en toda la Unión Europea. Algo muy similar a lo decidido y comunicado⁵ también por la FDA estadounidense en febrero de 2019.

■ RECOMENDACIONES

En base a los resultados obtenidos en este estudio, se desaconseja el uso de febuxostat (Adenuric® y EFG) en pacientes con gota y antecedentes de patología cardiovascular grave (por ejemplo, infarto agudo de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no sea posible utilizar una terapia alternativa.

La información del medicamento (ficha técnica y prospecto) se actualizará próximamente para reflejar los resultados del estudio CARES e incluir recomendaciones específicas para los prescriptores.

Referencias

1. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular. Nota informativa para profesionales sanitarios. Ref. MUH (FV), 10/2019, 17 de junio de 2019. Disponible en la página web: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-10-2019-febuxostat.htm (consultado a 1 de julio de 2019).
2. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Adenuric®. Ficha Técnica, revisión octubre 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08447001/FT_08447001.pdf (consultado a 1 de julio de 2019).
3. **White WB, Saag KG et al. CARES investigators.** Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with

gout. N Engl J Med. 2018; 378: 1200-10. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.

4. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Febuxostat (Adenuric®, Febuxostat EFG): incremento de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en pacientes tratados con febuxostat en el estudio CARES. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios, junio 2019. Disponible en la web de la AEMPS: <https://sinaem.>

[agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/DHPC_Febuxostat_27062019.pdf](https://www.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/DHPC_Febuxostat_27062019.pdf) (consultado a 1 de julio de 2019).

5. **FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric® (febuxostat).** FDA Drug Safety Communication, 21 febrero 2019. Disponible en la web de la US FDA: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uric-febuxostat> (consultado a 1 de julio de 2019).

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) o de un ciudadano, 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 o familiar (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. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

¿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: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea
- 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: desde el 15 de enero de 2013 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 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.