

## Gestión de los riesgos de los nuevos medicamentos

Uno de los objetivos de los Programas de Farmacovigilancia es ampliar la información de seguridad, en la práctica clínica habitual, de los medicamentos cuando se autorizan. Los medicamentos nuevos en España llevan un triángulo amarillo al lado de su nombre en cualquier material promocional o informativo.

La Agencia Española de Medicamentos y PS proporciona una lista, de acceso público, de los medicamentos que en cada momento deben ser considerados medicamentos nuevos y desde el Sistema Español de Farmacovigilancia se anima a todos los profesionales sanitarios a que notifiquen TODOS los acontecimientos adversos que sospechen que pueden estar causados por estos medicamentos, independientemente de su gravedad o de que aparezcan recogidos en el apartado 4.8 de Reacciones Adversas o en el 4.4 de Advertencias y precauciones especiales de empleo de la ficha técnica.

Durante los 5 primeros años de vida de los medicamentos las actividades de farmacovigilancia son más intensas y los periodos en los que el laboratorio titular de su autorización debe presentar los Informes Periódicos de Seguridad son más cortos, inicialmente cada 6 meses.

En los **Informes Periódicos de Seguridad** se evalúa la información de las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM y las que se recogen en los estudios postautorización, ensayos clínicos u observacionales. Si se detecta nueva información de seguridad, debe evaluarse de nuevo la relación beneficio/riesgo a la luz de esta nueva información y gestionar el nuevo riesgo detectado. Este es el motivo por el que durante los primeros 5 años son tan frecuentes las modificaciones de las fichas técnicas en los apartados dedicados a los aspectos de seguridad, que en algunas ocasiones se acompañan de **Cartas dirigidas a los profesionales sanitarios**, para asegurar que la nueva información y las medidas asociadas de **minimización de los riesgos** se adoptan adecuadamente.

Si durante el proceso de autorización o en estos 5 primeros años

se detecta algún posible problema de seguridad relevante, puede que se plantee la realización de estudios farmacoepidemiológicos que permitan confirmarlo y estimar el impacto del mismo sobre la relación beneficio/riesgo del medicamento, estudios cuya realización pueden llevar tiempo, por lo que en cualquier momento de la vida del medicamento es posible que la información de seguridad sea actualizada e incluso que, fruto de esta reevaluación, se decida restringir e incluso retirar la autorización del medicamento.

En la tabla 1 se presenta un resumen de la historia de la nueva información de seguridad de los antidiabéticos orales que en 2011 tenían menos de 6 años y los 2 que en 2011 cumplían 10 años desde su autorización, en la que se aprecia lo

comentado sobre el tiempo en que suele aparecer la nueva información de seguridad y las repercusiones que pueden tener sobre la relación beneficio-riesgo del medicamento.

Como puede verse en la Tabla 2, en Madrid los profesionales que trabajan en el medio extrahospitalario son responsables del 59% de las notificaciones de sospechas de RAM con cualquier medicamento, y excepto para exenatida, la proporción de notificación desde el ámbito extrahospitalario en estos 10 años es superior con cualquiera de los antidiabéticos analizados, independientemente del tiempo que lleven autorizados, por lo que se puede concluir que la vigilancia de la seguridad de estos medicamentos se está llevando a cabo en Madrid fundamentalmente en el

**Tabla 1.- Modificaciones de la información de seguridad de antidiabéticos orales**

	UE	ESPAÑA	Cambios en 4.4. y 4.8 de la FT (18/12/2011)
saxagliptina	01/10/2009	13/11/2009	NINGUNO
liraglutida	30/06/2009	09/07/2009	20/12/2010 (pancreatitis, deshidratación e insuficiencia renal por RAM gastrointestinales. RAM tiroideas. Interacciones)
vildagliptina	26/09/2007	24/10/2007	25/01/2008 (precauciones por elevaciones de transaminasas) 21/08/2009 (frecuencia de hipoglucemia. elevación de transaminasas) 06/07/2010 (pancreatitis)
sitagliptina	21/03/2007	27/03/2007	29/08/2007 (RAM de hipersensibilidad) 18/12/2007 (actualización de RAM asociada a metformina) 26/02/2008 (reacciones de hipersensibilidad y SSJ) 26/08/2009 (pancreatitis y vasculitis cutánea) 03/11/2010 (vómitos) 26/11/2010 (pancreatitis)
exenatida	20/11/2006	04/04/2007	28/01/2008 (alteraciones renales y pancreatitis) 06/03/2009 (pancreatitis)
rosiglitazona	11/07/2000	04/09/2000	3/12/2010 (retirado por incremento de riesgo CV ) 26/05/2010 (riesgo identificado de retención hídrica incluida IC, aumento de peso, anemia, edema macular, fracturas óseas y riesgo potencial de hepatotoxicidad, isquemia cardíaca a corto plazo, efectos cardiovasculares a largo plazo, cambios sobre lípidos y carcinogénesis)
pioglitazona	11/10/2000	13/02/2001	21/07/2011 restricciones por CA de vejiga (última modificación)

FT: Resumen de las características del medicamento o ficha técnica. UE: Fecha de autorización por la Agencia Europea del Medicamento (todos ellos han sido autorizados por procedimiento centralizado).

**Tabla 2.- Notificaciones espontáneas de antidiabéticos orales con fecha de entrada posterior al 04/09/2000, cargadas en FEDRA antes del 18/12/2011**

	Madrid	Madrid %EH/IH	%Madrid/SEFV
saxagliptina	0	0	0,0
liraglutida	1	0	25,0
vildagliptina	27	88,9	28,1
sitagliptina	17	88,2	8,9
exenatida	11	54,5	15,9
rosiglitazona	14	64,3	7,9
pioglitazona	11	90,9	10,8
Metformina	130	73,8	12,8
<b>Notificaciones espontáneas con cualquier medicamento</b>	<b>14.447</b>	<b>59,0</b>	<b>22,0</b>

EH: extrahospitalaria, IH: Intrahospitalaria

medio extrahospitalario y en concreto en Atención Primaria.

En la tabla 2 también se aprecia que en estos 10 años desde Madrid se han incorporado el 22% de todas las notificaciones espontáneas de sospechas de RAM, sin embargo, salvo para vildagliptina, la notificación con el resto de antidiabéticos es proporcionalmente inferior a la del resto de medicamentos. Como esto se produce con medicamentos de más de cinco años, metformina por ejemplo, y con medicamentos nuevos, parece que, además de posibles diferencias en los usos de estos medicamentos, se detecta una

infranotificación de sospechas de RAM en pacientes con diabetes tipo II en la Comunidad de Madrid respecto a lo que se notifica con otros medicamentos.

**Nuevos medicamentos en el Hospital**

Treinta y cinco de los 59 medicamentos autorizados en España entre enero de 2006 y diciembre de 2007 son medicamentos de Uso Hospitalario. Con estos medicamentos las reacciones adversas son diagnosticadas fundamentalmente en el ámbito hospitalario. Como puede verse en

la tabla 3, en Madrid se reciben el 16% de todas las sospechas de RAM notificadas en España con medicamentos de Uso Hospitalario que acaban o están a punto de cumplir 5 años. Con las limitaciones del pequeño número de notificaciones recibidas con la mayoría de estos medicamentos, parecen apreciarse diferencias en la proporción notificada entre unos y otros medicamentos y la proporción de notificación de Madrid es inferior para estos medicamentos que para el resto.

Muchos hospitales de Madrid han puesto en marcha programas activos de farmacovigilancia y sería conveniente que alguno de estos programas se centrara en la vigilancia de medicamentos nuevos.

El hospital es también el lugar donde se diagnostican y se atienden muchas reacciones adversas graves, independientemente de quién haya realizado la prescripción inicial y quién realice el seguimiento del paciente. Si desde el hospital no se notifican estas sospechas de RAM graves la única oportunidad para que sean adecuadamente notificadas es que hayan sido claramente registradas en los informes de alta o bien que los pacientes o cuidadores hayan sido informados. Esto explicaría que de las 2.543 notificaciones espontáneas recibidas en Madrid en estos 10 últimos años, en las que consta que la RAM fue la causa del ingreso hospitalario, en 426 (17%) la notificación la haya realizado un profesional desde el medio extrahospitalario.

De los 3.218 casos que se han cargado en 2011 desde el Centro de Farmacovigilancia de Madrid 325 contenían algún fármaco sospechoso de producir la RAM autorizado en los 5 últimos años, lo que supone el 10% de las notificaciones cargadas frente a los 1.118 casos de reacciones leves y conocidas, con medicamentos autorizados hace más de 5 años.

Es por tanto sumamente importante recordar que la eficiencia del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM depende de que se notifique prioritariamente TODA sospecha de RAM con medicamentos nuevos y toda sospecha de RAM grave con los que llevan más de 5 años comercializados.

**Tabla 3.- Notificaciones de sospechas de RAM (espontáneas, de estudio o de uso en paciente individualizado) por medicamentos de Uso Hospitalario autorizados en 2006-2007, cargadas en FEDRA hasta el de 2011 desde el Centro de Madrid y % respecto al SEFV-H.**

principio activo	indicación	Madrid (% del SEFV-H)
palifermina	PX mucositis oral	5 (38,5)
daptomicina	Infección por Staphylococcus aureus	14 (36,8)
dexrazoxano	Extravasación de antracicinas	0 de 2
alglucosidasa alfa	E de Pompe	3 (42,9)
tigeciclina	Infecciones complicadas tejidos blandos e intraabdominales sin tto alternativo	13 (26,0)
galsulfasa	Mucopolisacaridosis VI	0 de 1
entecavir	Hepatitis crónica virus B	4 (20)
natalizumab	Esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa	10 (7,8)
perflutren	Dco ecocardiográfico	0 de 0
ziconotida	Dolor crónico grave (intratecal)	8 (53,3)
clofarabina	LLA en niños que no han respondido a otros dos tratamientos	6 (33,3)
ranibizumab	Degeneración macular asociada a la edad, a diabetes y a oclusión de la vena central de la retina	22 (35,5)
idursulfasa	Mucopolisacaridosis II	2 (20,0)
carbetocina	Prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal	1 (25,0)
darunavir	Infección VIH pretratada (> 6 años)	15 (15,0)
sitaxentan	Hipertensión arterial pulmonar en adultos (retirado por hepatotoxicidad)	1 (11,1)
betaina	Homocistinuria	3 (60,0)
iobenguano 123I	DCO gammagráfico	1 (50,0)
telbivudina	Hepatitis crónica virus B	0 de 1
abatacept	AR y AIR juvenil en combinación con MTX si fracaso de un tratamiento previo con otro FAME incluido un AntiTNF	5 (9,4)
lenalidomida	Mieloma múltiple en combinación con DXM como segunda elección	49 (10,7)
eculizumab	Hemoglobinuria paroxística nocturna	1 (7,1)
nonacog alfa	Tto y Px de sangrado en hemofilia B (déficit de factor IX)	0 de 0
nelarabina	LLA y linfoma linfoblástico de células T, que no hayan respondido a 2 ttos previos	1 (100)
mecasermina	Tto de trastornos del crecimiento en niños y adolescentes con un déficit primario grave del factor de crecimiento insulínico tipo 1	3 (42,9)
anidulafungina	Candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos.	3 (27,3)
maraviroc	Tto de pacientes adultos pretratados infectados solo por VIH-1 con tropismo CCR5 detectable	1 (12,5)
trabectedina	Sarcoma de tejidos blandos avanzado que no ha respondido a antraciclina y a ifosfamida y recidiva de Ca de ovario sensible a platino	6 (25,0)
mertiátida	Dco gammagráfico	0 de 0
gadoversetamida	Dco RMN	0 de 0
temsirolimus	Ca de células renales avanzado (primera línea) y de linfoma de células del manto en recaída o resistente	5 (14,7)
pegaptanib	Degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad en adultos	0 de 15
panitumumab	Ca colorectal metastásico con KRAS no mutado tras fracaso de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan	1 (6,3)
raltegravir	Infección VIH en adultos	8 (13,6)
<b>Total notificaciones (espontáneas y de estudio) con estos medicamentos</b>		<b>191 (16,1)</b>

PX: profilaxis. Dco: diagnóstico. LLA: leucemia linfática aguda. AR: artritis reumatoidea. AIR: Artritis idiopática reumatoidea. MTX: metotrexato. FAME: fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad. DXM: dexametason. Ca: cáncer.