

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE MIASTENIA GRAVIS

En España se han recibido 93 notificaciones que contengan términos incluidos en los términos de alto nivel del diccionario de términos médicos MedDRA (HLT) *Miastenia gravis* y *enfermedades relacionadas* o del HLT de *disfunción de la unión neuromuscular*, hasta el 21 de febrero de 2018. Se notifican en pacientes entre 14 meses y 88 años, la mitad con más de 53 años, en varones 45 (48%).

En 17 casos se notifica miastenia gravis en un paciente con antecedentes personales de miastenia gravis o se notifica empeoramiento de miastenia gravis, con edades entre 20 y 81 años, 11 de los 17 casos de empeoramiento se notifican en mujeres. En 54 casos se notifica miastenia sin que en la información proporcionada conste que el paciente tenía o había tenido previamente miastenia. El rango de edad es de 5 a 88 años, 27 de los 54 casos se notifican en varones. En 17 las manifestaciones fueron oculares, en 8 generalizadas, en 3 bulbares y en 26 no se especificaba.

En 20 casos se notifica bloqueo neuromuscular o recurarización. Cuatro se notifican en niños entre 14 meses y 12 años, 6 en mayores de 65 años y 10 en adultos, en 12 la reacción se produjo en un varón.

En la tabla 2 se recogen los medicamentos con los que se han notificado miastenia gravis o bloqueo neuromuscular y se han agrupado

según la clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud. Todas las notificaciones en las que es sospechoso un medicamento anestésico o un relajante muscular periférico corresponden a bloqueos neuromusculares prolongados o recurarizaciones. En ninguna figura que el paciente presentara miastenia gravis o tuviera antecedentes de miastenia gravis.

Los tres casos notificados con tetrazepam son cuadros de miastenia gravis, dos generalizada y uno con afectación bulbar sin que figure el antecedente personal de miastenia gravis en ninguno de ellos. El tetrazepam se comercializaba en España con el nombre de Myolastan® y se revocó su autorización en octubre de 2013.

Con penicilamina se han notificado en España 6 casos, entre 26 y 58 años, 5 en mujeres. En 3 casos la indicación era artritis reumatoidea, en uno esclerosis sistémica, en uno enfermedad de Wilson y en el sexto caso figura como antecedentes que el paciente tenía poliartralgias e hipertensión pulmonar. Con inmunosupresores se han notificado 10 casos, con el que más frecuentemente se han notificado casos dentro de este grupo es con el adalimumab.

Los listados de medicamentos que se tienen que utilizar con precaución y los de los que no se deben utilizar varían en su contenido dependiendo de las fuentes consultadas. Los que se recogen en esta revisión se fundamentan en los documentos

Bibliografía

1. Gilhus N.E. Myasthenia Gravis. N Engl J Med 2016; 375:2570-81.
2. Aragonès J.M. et al. Prevalencia de miastenia gravis en la comarca de Osona (Barcelona, Cataluña). Neurología 2017; 32(1):1- 5.
3. Bryan H. Myasthenia Gravis. En Kellerman R.D. Bope E.T. Edward T. Conn's Current Therapy. Saunders 2018, 684-688.
4. S. Lammens S. Eymard B. y Plaud B. Anestesia y miastenia. En Anestesia-Reanimación 2010; 36 (3): 1-9, Elsevier Masson SAS 2010.
5. Summary of Product Characteristics of Penicillamine in <https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=%22Penicillamine%22>. Consultado el 28/02/2018

oficiales de ficha técnica y prospecto de los medicamentos autorizados en España y se ha utilizado para su elaboración la aplicación del Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS.

Las discrepancias o la no inclusión de medicamentos que aparecen en otras listas se puede deber a que el medicamento no tenga ficha técnica en la web o a que los distintos medicamentos autorizados con el mismo principio activo no tengan armonizada la ficha técnica o a que no se haya incorporado esa información.

Ninguna lista puede ser exhaustiva y su actualización depende en gran medida de las notificaciones que se van recibiendo de esta reacción adversa.

Lisdexanfetamina, (▼ Elvanse®)

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos neurobiológicos más frecuentes en la infancia; se estima que su prevalencia en edad escolar es del 5,29% de los niños, en muchos casos (60-80%) se mantiene durante la adolescencia y los síntomas pueden continuar en la edad adulta¹.

Se caracteriza por niveles no apropiados de inatención, hiperactividad y/o impulsividad, que pueden afectar negativamente a todas las áreas de la vida. En general se acepta que el tratamiento multimodal es el más recomendable en el TDAH, lo que engloba la aproximación

farmacológica y psicológica (psicoeducativa, conductual y académica). El plan de tratamiento debe diseñarse de manera individualizada, con objeto de disminuir el impacto negativo del trastorno y teniendo en cuenta las necesidades del niño y de su familia¹.

En el momento actual en España hay cuatro principios activos autorizados para el tratamiento del TDAH a partir de los 6 años de edad. Entre los medicamentos estimulantes, tradicionalmente los más utilizados, están disponibles el metilfenidato y la lisdexanfetamina (desde 2014), y entre los no estimulantes la

atomoxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina) y la guanfacina (agente adrenérgico alfa_{2A}). Metilfenidato y atomoxetina están autorizados como primera línea de tratamiento y lisdexanfetamina y guanfacina en segunda línea.

La lisdexanfetamina dimesilato (▼ Elvanse®) se autorizó el 18/06/2013 y su comercialización efectiva se produjo en Abril de 2014. En su ficha técnica figura que está indicada cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada. Se hace hincapié en que debe utilizarse bajo la supervisión de

un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes y formar parte de un programa de tratamiento integral, que normalmente incluye medidas psicológicas, educativas y sociales, además de la farmacoterapia, cuyo objetivo es estabilizar a los niños con un síndrome del comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir una historia crónica de dificultad de atención, distracción, labilidad afectiva, impulsividad, hiperactividad moderada a grave, signos neurológicos menores y EEG anormal. El aprendizaje puede verse o no afectado².

También se recoge en la ficha técnica que el diagnóstico del TDAH debe realizarse según los criterios de DSM-IV o las directrices incluidas en CIE-10 y debe estar basado en la historia y evaluación completas del paciente. No se puede establecer el diagnóstico únicamente con la presencia de uno o más síntomas. Se incide en que ▼Elvanse® no está indicado en todos los niños con TDAH y que la decisión de utilizar el medicamento debe basarse en una evaluación muy completa de la gravedad y cronicidad de los síntomas del niño, en relación con su edad y el potencial de abuso, de mal uso o de uso ilícito. Las medidas educativas adecuadas son primordiales, y suele ser necesaria la intervención psicosocial².

La lisdexanfetamina dimesilato (▼Elvanse®) es un profármaco

farmacológicamente inactivo de la dexanfetamina. Tras su administración oral, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se hidroliza en dexanfetamina y l-lisina, primordialmente por parte de los eritrocitos. La dexanfetamina es la responsable de la actividad del fármaco, es una amina simpaticomimética no catecolamina con actividad de estimulación del sistema nervioso central. El mecanismo de la acción terapéutica de la anfetamina en el TDAH no se conoce totalmente, sin embargo se piensa que se debe a su capacidad de bloquear la reabsorción de norepinefrina y dopamina en la neurona presináptica y aumentar la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal^{1,2}.

En cuanto a la seguridad del medicamento las reacciones adversas observadas con ▼Elvanse® son principalmente las que se suelen asociar al uso de estimulantes, siendo las más frecuentes disminución del apetito, insomnio, boca seca, cefalea, dolor abdominal y disminución de peso. Sin embargo, los problemas de seguridad más destacados, aunque se produzcan con menor frecuencia, se relacionan con su potencial de abuso, mal uso, dependencia o uso ilícito (con posibilidad de desarrollar tolerancia, dependencia psicológica extrema y discapacidad social grave), los efectos cardiovasculares graves (como muerte súbita, ictus, infarto

agudo de miocardio, hipertensión arterial o miocardiopatía, especialmente en pacientes con anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otros problemas cardíacos graves), los efectos psiquiátricos (como exacerbación de los síntomas de una psicosis preexistente, la aparición de síntomas psicóticos o maníacos por el tratamiento, agresividad o tics), la supresión del crecimiento a largo plazo (altura y peso), la aparición de crisis convulsivas y las alteraciones visuales².

Los materiales informativos sobre seguridad forman parte de las actividades de minimización de riesgos de los medicamentos, cuyo objetivo es informar a los profesionales sanitarios y, en su caso, a los pacientes sobre algunas medidas específicas para identificar precozmente o tratar de minimizar o prevenir un riesgo relevante. La información que contienen es complementaria a la proporcionada en la ficha técnica y/o prospecto, pueden consultarse en la web de la AEMPS³, y en el Boletín mensual de la AEMPS se indican los materiales revisados y aprobados por la Agencia durante ese mes. En el de Octubre de 2016 se recoge la aprobación del material informativo para profesionales sanitarios de ▼Elvanse®, que incluye información de seguridad relacionada con la posibilidad de aparición de taquicardia, cardiomiopatía, síncope,

Figura 1. Distribución de las reacciones adversas por SOC (System Organ Class) en las 48 notificaciones espontánea con lisdexanfetamina (▼Elvanse®) en FEDRA

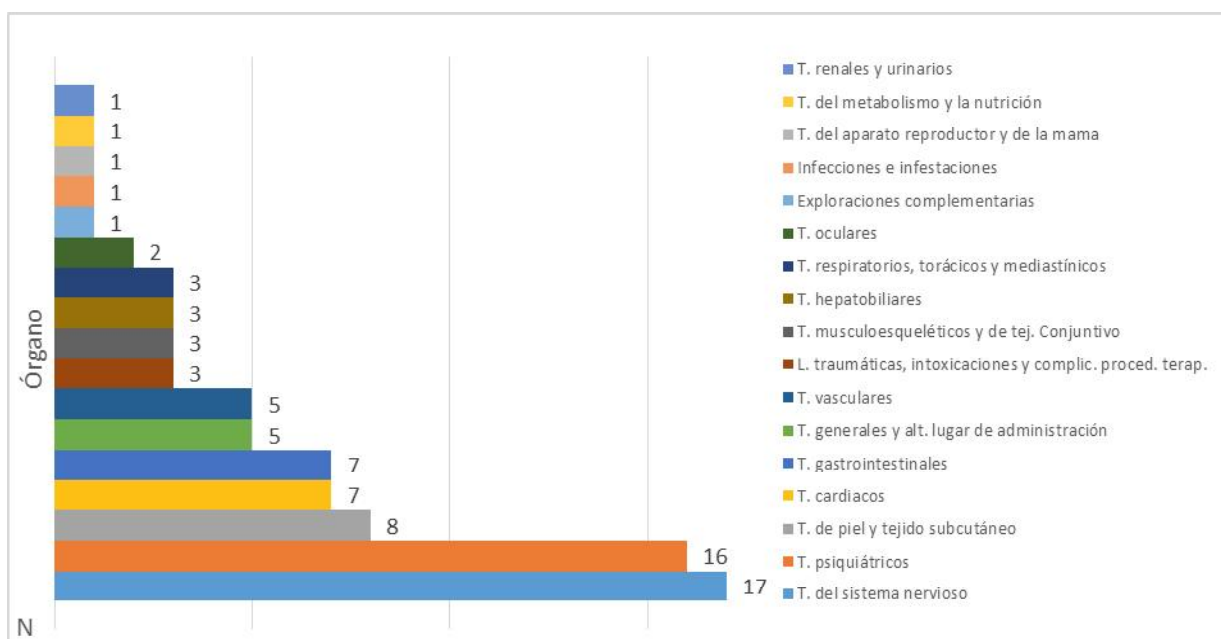


Tabla 1. Reacciones adversas más frecuentemente notificadas con lisdexanfetamina agrupadas por términos de alto nivel (HLT)

Reacciones adversas (HLT)	Nº Casos
Cefaleas NCOC	6
Discinesias y trastornos del movimiento NCOC	6
Signos y síntomas neurológicos NCOC	5
Alteraciones de la percepción	4
Síntomas de ansiedad	4
Erupciones, sarpullidos y exantemas NCOC	4
Vasoconstricción, necrosis e insuficiencia vascular periféricas	3
Dolores gastrointestinales y abdominales (excl oral y de garganta)	3
Síntomas de náuseas y vómitos	3
Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	3
Trastornos de tics	3
Pneumotorax y derrames pleurales NCOC	2
Alteraciones del habla y del uso del lenguaje	2
Alteraciones del inicio y mantenimiento del sueño	2
Alteraciones del pensamiento	2
Comportamiento suicida o autolesivo	2
Estereotipias y automatismos	2
Coléctasis e ictericia	2
Respuestas terapéuticas y no terapéuticas	2
Trastornos asténicos	2
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	2
Temblor (excl congénito)	2
Urticarias	2
Pericarditis no infecciosas	2
Síntomas y signos cardiacos NCOC	2

NCOC: No clasificado otros conceptos.

hipertensión, eventos cardioisquémicos, anorexia, retraso en el crecimiento, alucinaciones, agitación, manía, depresión, tics, abuso, dependencia, reacciones cutáneas graves, muerte súbita, ideas de suicidio, toxicidad cardiorrespiratoria neonatal y alteraciones cerebrovasculares⁴.

Este material informativo consta de 3 documentos³:

1. Lista de comprobación para ser utilizada **antes** de la prescripción de lisdexanfetamina, diseñada para ayudar en la selección de los pacientes candidatos a recibir el medicamento y en la que se recuerda la necesidad de evaluar una serie de contraindicaciones y de advertencias y precauciones especiales de empleo, en relación con la historia familiar y personal del paciente, antes de prescribirlo.
2. Lista de comprobación para la evaluación del paciente **durante** el tratamiento con lisdexanfetamina

diseñada para ayudar en el seguimiento de la terapia, recordando aquellos aspectos que se deben revisar de forma periódica en relación con el crecimiento y los estados psiquiátrico y cardiovascular de los pacientes en tratamiento.

3. Cuadro para el seguimiento del tratamiento, tabla diseñada para apuntar aquellos datos que se deben controlar previamente a iniciar la terapia con lisdexanfetamina y de forma periódica durante la misma, en relación con el crecimiento (estatura, peso, apetito), el estado psiquiátrico y el cardiovascular (incluidos presión arterial y ritmo cardiaco) de los pacientes.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

En la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) hasta el 06/03/2018 hay 48 notificaciones espontáneas en las que figura la lisdexanfetamina como medicamento sospechoso de haber producido la

reacción adversa. De ellas 17 (35%) proceden de la Comunidad de Madrid, un porcentaje muy superior al que correspondería por población (13%).

Por grupos de edad, 23 casos (48%) corresponden a niños de 2-11 años, 16 (33%) a adolescentes de 12-17 años, 3 (6%) a adultos (18-65 años), y en 6 la edad es desconocida. En cuanto a la distribución por sexos, el 65% eran varones (31), el 27% eran mujeres (13) y en 4 casos no consta.

El 75% de los casos se consideraron graves (36). En las 48 notificaciones se comunican 116 reacciones adversas, siendo las más frecuentemente notificadas los Trastornos del sistema nervioso y los Trastornos psiquiátricos, seguidas por los Trastornos de la piel y tejido subcutáneo, los cardiacos y los gastrointestinales. La distribución por órganos puede verse en la figura 1.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, agrupadas por términos de alto nivel (HLT) se recogen en la Tabla 1. Las primeras corresponden a trastornos del sistema nervioso: cefaleas, discinesias y trastornos del movimiento y mareos; además en este órgano destaca la notificación de 2 síncope y 1 infarto cerebral isquémico. Dentro de las alteraciones psiquiátricas las más notificadas son las alucinaciones (1 olfatoria, 1 visual, 2 sin especificar), los síntomas de ansiedad y nerviosismo y los tics y estereotipias, y destacan 2 casos de comportamiento suicida o autolesivo (1 de ideación suicida y otro de comportamiento suicida + autolesión intencional). Los trastornos de la piel corresponden principalmente a erupciones y urticarias y los gastrointestinales a dolor abdominal, náuseas y vómitos. En cuanto a los trastornos cardiovasculares hay 4 casos de arritmias cardiacas (en uno de los casos se notifica además angina de pecho) y 2 pericarditis no infecciosas que corresponden a dos episodios distintos en el mismo paciente, ambos asociados a derrame pleural.

El TDAH es un trastorno frecuentemente diagnosticado en la infancia y en el que los medicamentos suelen formar parte del tratamiento, habitualmente durante años, llegando a veces hasta la edad adulta. Aunque la lisdexanfetamina no se encuentra entre los más utilizados, por tratarse de un fármaco de segunda línea y por su reciente comercialización, su

perfil de seguridad ha aconsejado la implementación de un material informativo complementario para los profesionales sanitarios. **Es muy importante que los médicos prescriptores sigan las actividades de minimización de riesgos recomendadas**, y que tanto ellos como los pediatras que atienden habitualmente a los niños informen a los pacientes y especialmente a sus cuidadores, y a través de ellos a sus

educadores, de los signos de alarma que deben hacerles consultar de forma inmediata, en relación con sus posibles reacciones adversas graves.

Al tratarse de un medicamento de especial seguimiento, cualquier sospecha de reacción adversa que se detecte debería ser notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Alda J.A. et al. Recomendación de expertos: aportaciones a la práctica clínica del nuevo profármaco lisdexanfetamina dimesilato (LDX) en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). *Actas Esp Psiquiatr* 2014;42(Supl. 1):1-16
2. Ficha Técnica de ▼Elvanse®. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>. Consultado el 08/02/2018.
3. Materiales informativos sobre seguridad. ▼Elvanse®. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/materiales.do>. Consultado el 09/02/2018
4. Boletín mensual de la AEMPS. Octubre 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/octubre/boletin-octubre.htm>

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Se contraindica la administración concomitante de ▼Xofigo® (dicloruro de radio 223) con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona

El PRAC ha iniciado un procedimiento de evaluación a nivel europeo tras conocerse los resultados preliminares de un estudio en los que se observa un incremento del riesgo de mortalidad y fracturas en el grupo de pacientes tratados concomitantemente con Xofigo, acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona en comparación con el grupo de referencia.

El PRAC ha decidido, de forma provisional, contraindicar el uso de ▼Xofigo® concomitantemente con abiraterona (Zytiga®) y prednisona/prednisolona.

Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos

Tras la revisión de la información disponible sobre el riesgo de malformaciones congénitas y los datos de sus programas de prevención de embarazos establecidos en los países de la UE, así como de la información sobre el riesgo de trastornos

neuropsiquiátricos, el PRAC ha recomendado modificar y armonizar estos programas en la UE y actualizar la información de los trastornos neuropsiquiátricos en la ficha técnica y prospecto de los retinoides administrados por vía oral.

Para los retinoides tópicos se ha concluido que no tienen asociados estos riesgos, no obstante, se recomienda no utilizarlos durante el embarazo, ni en mujeres que estén planificando un embarazo

Saccharomyces boulardii (Ultra-Levura®): nueva contraindicación de uso en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos

Se han notificado casos de fungemia en pacientes tratados con S. boulardii. Por ello, el producto se contraindica a partir de ahora en pacientes en estado crítico así como en pacientes inmunodeprimidos (ya estaba contraindicado en portadores de un catéter venoso central).

Leuprorelina acetato (Eligard®): errores de medicación asociados con pérdidas de producto al apretar excesivamente la aguja de seguridad

La aguja de seguridad se fija a la jeringa a una profundidad diferente que la aguja convencional. Para fijar la aguja de seguridad a la jeringa B,

hay que girar suavemente la aguja en el sentido de las agujas del reloj, aproximadamente tres cuartos de giro, hasta que la aguja quede firme. Si la aguja de seguridad se aprieta en exceso, se podría agrietar el cono de la aguja y salirse el producto durante la inyección.

Si durante la preparación del medicamento observa que el cono de la aguja se agrieta, presenta daños o se sale el producto, la aguja dañada no se debe sustituir/reemplazar y el producto no se debe inyectar, debiéndose reconstituir e inyectar un producto nuevo (otra unidad de Eligard®).

Cladribina (Leustatin®, Litak®): riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se recomienda realizar un diagnóstico diferencial ante la posible aparición de LMP en pacientes en tratamiento con cladribina que presenten nuevos síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales o empeoramiento de los preexistentes. Si se sospecha LMP, el tratamiento con cladribina debe suspenderse.

Agentes de contraste con gadolinio: recomendaciones y medidas adoptadas tras la revisión europea llevada a cabo sobre el riesgo de formación de depósitos tisulares (cerebro y