

Índice

1. Perfil de seguridad de los anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias sistémicas asociadas a autoinmunidad
2. Tres prometedoras nuevas utilidades de FEDRA3
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

Perfil de seguridad de los anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias sistémicas asociadas a autoinmunidad

1

Daniel Romero Palacián. Residente de 3º año de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de La Princesa.

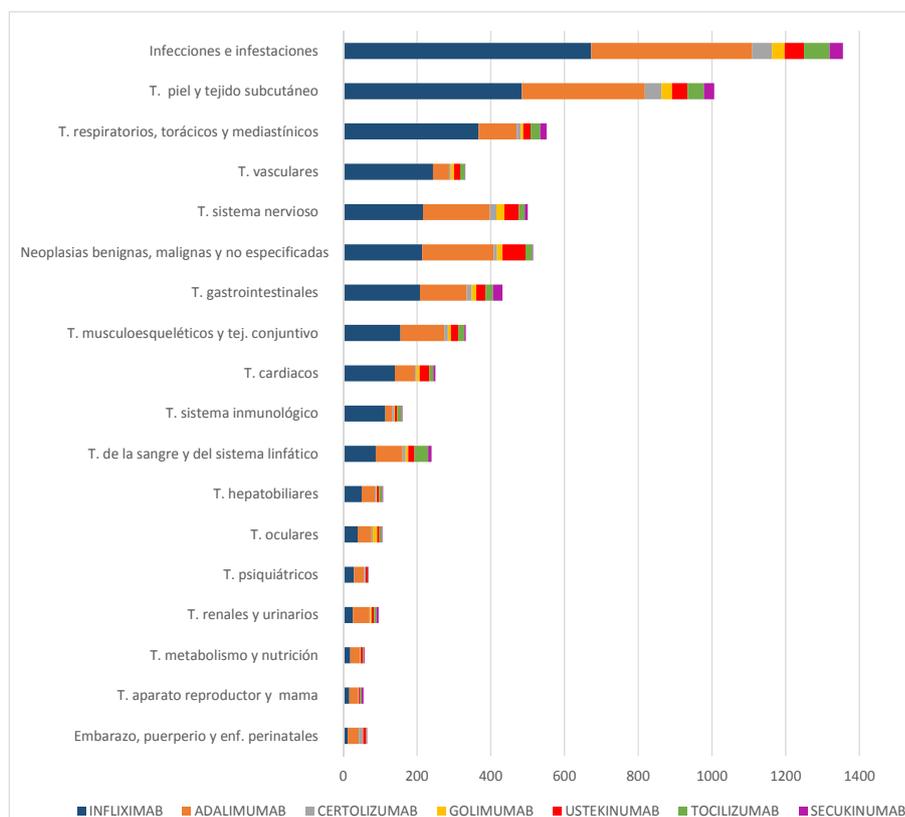
Cuando un medicamento está compuesto por inmunoglobulinas o fracciones de inmunoglobulinas que proceden de un mismo clon de células B y por tanto poseen la misma especificidad y afinidad para un epítipo se le denomina anticuerpo monoclonal^{1, 2}.

El uso terapéutico de estos anticuerpos se ha desarrollado en oncología, enfermedades de mecanismo autoinmune, rechazo de

trasplantes, hipercolesterolemia, osteoporosis, enfermedades víricas o en la reversión de un efecto farmacológico. En 2017 la OMS, encargada del convenio de nomenclatura de los anticuerpos monoclonales terapéuticos, había asignado más de 500 nombres^{2,3}.

Uno de los usos más prevalentes de estos medicamentos son las enfermedades inflamatorias sistémicas crónicas en las que están

Figura 1. Reacciones adversas notificadas espontáneamente en España con los anticuerpos monoclonales indicados en enfermedades inflamatorias sistémicas autoinmunes, clasificadas por órgano/sistema



T: Trastorno

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva. Carmen Ibáñez Ruiz

Tabla 1. Anticuerpos Monoclonales indicados en enfermedades inflamatorias sistémicas asociadas a mecanismos autoinmunes autorizados en Europa en abril de 2018

Principio Activo	Fecha de Autorización	Diana	Espondilitis Anquilosante	Artritis Reumatoide	Psoriasis	Artritis Psoriásica	Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn	Uveítis	Vía
Infliximab	13/08/1999	TNF- α	X	X	X	X	X	X		IV
Adalimumab	08/09/2003	TNF- α		X	X	X	X	X	X	SC
Certolizumab	01/10/2009	TNF- α	X	X		X				SC
Golimumab	01/10/2009	TNF- α	X	X		X	X			SC
Ustekinumab	16/01/2009	IL-12 IL-23			X	X		X		IV/SC
Tocilizumab	16/01/2009	IL-6		X						SC/IV
Secukinumab	15/01/2015	IL-17A	X		X	X				SC
Ixekizumab	25/04/2016	IL-17A			X	X				SC
Sarilumab*	23/06/2017	IL-6		X						SC
Brodalumab*	17/07/2017	IL-17			X					SC
Guselkumab*	10/11/2017	IL-23			X					SC

*Principios activos no comercializados en España en abril de 2018; TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa. IL: Interleuquina. IV: Intravenosa; SC: Subcutánea

implicados mecanismos autoinmunes.

En la Agencia Europea de Medicamentos en abril del 2018 aparecen 18 medicamentos autorizados, que contienen 11 anticuerpos monoclonales como principios activos para el tratamiento de este tipo de enfermedades, 8 de estos anticuerpos monoclonales estaban ya comercializados en España en ese momento. En la Tabla 1 se recoge la fecha de autorización, su diana terapéutica, las indicaciones y vía de administración autorizadas en Europa.

El objetivo de este artículo es revisar las reacciones adversas notificadas espontáneamente con estos medicamentos al Sistema Español de Farmacovigilancia, con especial interés por las que se notifican de forma diferenciada entre ellos.

NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE RAM AL SEFV-H

Hasta el 11 de abril de 2018 en FEDRA se recogen 3.963 notificaciones espontáneas de sospechas de RAM con anticuerpos monoclonales antiTNF y 685 notificaciones con los que actúan sobre interleuquinas.

En la figura 1 se compara la distribución de notificación con cada uno de ellos, por órgano o sistema.

Las infecciones e infestaciones son las reacciones más frecuentemente notificadas con todos menos con ustekinumab, oscilan entre el 30% de las notificaciones recibidas con infliximab al 19% de las recibidas con ustekinumab, con este último lo más frecuentemente notificado son las neoplasias benignas, malignas y no especificadas, el 22% de sus

notificaciones. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo son las segundas en frecuencia en todos, menos en ustekinumab. Con tocilizumab el tercer tipo más frecuente son los trastornos de la sangre y del sistema linfático que se comunican en el 15% de sus notificaciones, con golimumab los trastornos del sistema nervioso en el 16% de sus notificaciones, que supone para ustekinumab el 14% de sus notificaciones.

En la tabla 2 se recogen algunas reacciones adversas, clasificadas por el término agrupado de alto nivel de MedDRA (HLGT) o el término de alto nivel (HLT), seleccionadas por su gravedad, por su frecuencia de notificación o por la disparidad con la que se notifican con alguno de los medicamentos analizados (comparando la distribución de la RAM de cada uno respecto al total de sus notificaciones con la de los demás).

Abortos y mortinatos:

En el caso de plantearse el tratamiento con cualquiera de estos medicamentos en una mujer en edad fértil debe informarse a la paciente de que debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un periodo de tiempo posterior a la retirada del medicamento que varía desde las 15 y 20 semanas con ustekinumab y secukinumab, los 3 meses con tocilizumab, 5 meses con adalimumab y certolizumab y 6 meses con golimumab e infliximab. En España se han notificado espontáneamente 29 casos de abortos y mortinatos con estos medicamentos.

Infecciones:

Son las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, pero varía el orden, con infliximab, adalimumab y ustekinumab las más frecuentemente notificadas son por micobacterias, con certolizumab y golimumab las bacterianas, con secukinumab las fúngicas y con tocilizumab las víricas.

Ninguno de ellos debe utilizarse en pacientes con tuberculosis activa y debe plantearse el tratamiento antituberculoso en pacientes con tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento con cualquiera de ellos.

Neoplasias:

Las neoplasias colorrectales malignas han sido notificadas en pacientes utilizando fármacos que tienen entre sus indicaciones la Enfermedad de Crohn como el infliximab, adalimumab y ustekinumab, el 0,54%, 0,89% y el 3,85% de las notificaciones de cada medicamento respectivamente.

Alteraciones hematológicas:

La neutropenia y la trombocitopenia son reacciones adversas notificadas de forma diferente con estos medicamentos. Se notifica proporcionalmente más con tocilizumab, medicamento que por otra parte tiene adecuadamente recogidas estas reacciones adversas y medidas para minimizar estos riesgos en su ficha técnica, antes de iniciar el tratamiento y durante su duración. No se debe iniciar el tratamiento si el recuento de neutrófilos está por debajo de $2 \times 10^9/L$, tener precaución si al inicio del tratamiento el recuento de

plaquetas está por debajo de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$) y no se recomienda continuar si el número de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ o el de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Trastornos desmielinizantes:

En la ficha técnica de todos los antiTNF- α aparece en el apartado de precauciones la posibilidad de

que produzcan enfermedad desmielinizante, central o periférica, o que empeoren una enfermedad desmielinizante preexistente. En el caso de los antagonistas de interleuquinas sólo aparece esa posibilidad recogida en la ficha técnica de tocilizumab, aunque también se recoge que no hay ningún caso descrito. Ya se han

notificado casos en España que se sospecha que están asociados al uso de tocilizumab y de ustekinumab.

Colitis no infecciosa:

En la ficha técnica de secukinumab se recoge la posibilidad de que pudiera producirse una exacerbación de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn, aunque en los ensayos clínicos se comunicaron casos tanto en el grupo tratado con secukinumab como en el grupo control. Se ha incluido como un riesgo potencial en el Plan de Gestión de Riesgos del secukinumab. En España se han recibido 13 casos, lo que supone el 10% de sus notificaciones y corresponden mayoritariamente a cuadros de Crohn o de colitis ulcerosa, aunque no en todos consta que se trate de pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal.

Se trata de casos de SOSPECHAS de RAM notificadas espontáneamente y la comparación entre los distintos medicamentos hay que interpretarla en el contexto de su prevalencia de uso, las distintas indicaciones en las que se utilizan y los sesgos de notificación que se estén produciendo dependiendo del área de especialidad médica en que se prescriba o el impulso de las actividades de farmacovigilancia que realicen los laboratorios que los comercializan.

Tabla 2. Algunas reacciones adversas notificadas con los Anticuerpos Monoclonales indicados en enfermedades inflamatorias sistémicas autoinmunes, clasificadas por el término de alto nivel (HLGT o HLT) de MedDRA; número de notificaciones (porcentaje respecto al total de sus notificaciones)

Reacción adversa	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Golimumab	Secukinumab	Tocilizumab	Ustekinumab
Abortos y mortinatos	5 (0,22)	14 (0,95)	3 (1,62)	1 (0,71)	0 -	2 (0,82)	4 (1,40)
Enfermedades infecciosas bacterianas	105 (4,72)	72 (4,90)	11 (5,95)	13 (9,29)	8 (6,35)	13 (5,35)	8 (2,80)
Enfermedades infecciosas por micobacterias	200 (8,99)	124 (8,45)	3 (1,62)	7 (5,00)	2 (1,59)	3 (1,23)	10 (3,50)
Neoplasias malignas colorrectales	12 (0,54)	13 (0,89)	1 (0,54)	2 (1,43)	0 -	0 -	11 (3,85)
Arritmias ventriculares y parada cardiaca	2 (0,09)	8 (0,54)	0 -	0 -	1 (0,79)	1 (0,41)	4 (1,40)
Insuficiencia cardiaca	16 (0,72)	22 (1,50)	2 (1,08)	1 (0,71)	0 -	3 (1,23)	6 (2,10)
Trastornos de arterias coronarias	22 (0,99)	11 (0,75)	0 -	4 (2,86)	3 (2,38)	4 (1,65)	11 (3,85)
Angioedemas y urticarias	84 (3,78)	35 (2,38)	6 (3,24)	4 (2,86)	3 (2,38)	10 (4,12)	7 (2,45)
Erupciones y exantemas	112 (5,03)	55 (3,75)	7 (3,78)	4 (2,86)	3 (2,38)	13 (5,35)	1 (0,35)
T. psoriásicos	86 (3,87)	116 (7,90)	11 (5,95)	9 (6,43)	5 (3,97)	5 (2,06)	18 (6,29)
Depresión medular y anemias hipoplásicas	14 (0,63)	6 (0,41)	0 -	1 (0,71)	0 -	3 (1,23)	0 -
Neutropenias	18 (0,81)	8 (0,54)	2 (1,08)	3 (2,14)	3 (2,38)	19 (7,82)	1 (0,35)
Trombocitopenias	23 (1,03)	14 (0,95)	1 (0,54)	3 (2,14)	2 (1,59)	7 (2,88)	2 (0,70)
Respuestas anafilácticas y anafilactoides	58 (2,61)	3 (0,20)	3 (1,62)	0 -	0 -	5 (2,06)	1 (0,35)
T. alérgicos	34 (1,53)	9 (0,61)	2 (1,08)	2 (1,43)	1 (0,79)	4 (1,65)	3 (1,05)
Trastornos desmielinizantes	23 (1,03)	26 (1,77)	2 (1,08)	2 (1,43)	0 -	2 (0,82)	2 (0,70)
Diarrea (no infecciosa)	12 (0,54)	17 (1,16)	0 -	4 (2,86)	8 (6,35)	0 -	2 (0,70)
Colitis (no infecciosa)	43 (1,93)	31 (2,11)	0 -	3 (2,14)	13 (10,32)	2 (0,82)	5 (1,75)
Lupus eritematoso (incluidos subtipos)	28 (1,26)	15 (1,02)	1 (0,54)	0 -	0 -	2 (0,82)	1 (0,35)
Insuficiencia y deterioro renal	15 (0,67)	21 (1,43)	0 -	2 (1,43)	5 (3,97)	3 (1,23)	1 (0,35)
Broncoespasmo y obstrucción	43 (1,93)	6 (0,41)	2 (1,08)	2 (1,43)	1 (0,79)	4 (1,65)	2 (0,70)
Inflamatorias e inmunológicas del tracto resp. bajo	15 (0,67)	5 (0,34)	0 -	0 -	2 (1,59)	5 (2,06)	0 -
T. pulmonares parenquimatosos NCOC	28 (1,26)	24 (1,63)	3 (1,62)	3 (2,14)	2 (1,59)	6 (2,47)	1 (0,35)
Embolismo y trombosis	14 (0,63)	11 (0,75)	0 -	2 (1,43)	0 -	2 (0,82)	4 (1,40)
Hemorragias del SNC y accidentes CV	12 (0,54)	17 (1,16)	2 (0,13)	0 -	0 -	2 (0,82)	7 (2,45)

T: Trastornos. NCOC: No contemplado en otros conceptos. CV: Cerebrovasculares

Bibliografía

- 1.- Ruiz G. et al. Anticuerpos Monoclonales Terapéuticos. Informe de Vigilancia Tecnológica. Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid; 2007.
- 2.- Manis, J. Overview of therapeutic monoclonal antibodies. . In: UpToDate, Basow DS (Ed) UpToDate, Waltham, MA, 2018.Disponible: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-monoclonal-antibodies?search=monoclonal%20antibody&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- 3.- Ribatti DE. From the discovery of monoclonal antibodies to their therapeutic application: an historical reappraisal. Immunol Lett. 2014;161(1):96-9.

Tres prometedoras nuevas utilidades de FEDRA3

La estructura y el lenguaje de la base española de farmacovigilancia FEDRA ha vuelto a cambiar, pero esta vez el cambio trae consigo la promesa de una mayor utilidad para los ciudadanos, los profesionales sanitarios y, como no, para los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H).

En ésta, como en ocasiones previas, el cambio ha venido condicionado por las exigencias internacionales de intercambio de información y por la reestructuración que se ha realizado en Europa del flujo de información entre los tres principales actores: los Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia y sus bases de farmacovigilancia, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y su base EudraVigilance y los Sistemas de farmacovigilancia de los Titulares de la Autorización de Comercialización (TAC) de los medicamentos. El objetivo de estos cambios ha sido agilizar el intercambio de la información de seguridad disponible, para homogeneizar el análisis de la misma.

Este proyecto en España ha sido liderado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, porque es la administradora de la base FEDRA. Ha sido uno de sus objetivos fundamentales conseguir que FEDRA3 permitiera cumplir el compromiso de mejorar la transparencia y la comunicación sobre la seguridad de los medicamentos.

FEDRA3 es por tanto un sistema que permite recibir y transmitir por vía electrónica notificaciones de sospechas de RAM en una estructura de información estandarizada, pero además es una aplicación que **permite el análisis de la información de forma sistematizada** a través de varios módulos de explotación.

1.- Información pública

Este es uno de los módulos de explotación de datos que ha sido diseñado para agilizar la creación de informes de respuesta a los profesionales sanitarios que consultan a los Centros de Farmacovigilancia, pero que además facilitará en su día el acceso público

a la información, con informes que se actualizarán periódicamente, similares a los que ya están disponibles en la web de la Agencia Europea de Medicamentos a partir de la base EudraVigilance en <http://www.adrreports.eu/es/index.html>.

La mayor novedad que presentan estos informes públicos, en comparación con los de otros Sistemas Nacionales de Farmacovigilancia o los de la EMA, es la forma de presentación de la información. Esta está descrita no sólo por los términos médicos de nivel básico (los denominados términos preferentes en el diccionario MedDRA), que es el que sustenta toda la información de medicamentos en todas las bases de farmacovigilancia, sino que presenta la información por las diferentes jerarquías de agrupación de este diccionario.

Un ejemplo de la mejora y lo complejo que ha resultado implementar este tipo de análisis lo podemos ver en la reacción adversa por **efecto de retirada del denosumab de fracturas múltiples vertebrales**. Esta posible reacción adversa ha sido evaluada¹ y ya figura en la información del medicamento en algunos países². Si se consulta el informe público de la EMA en adrreports.eu se encuentra que hasta abril de 2018 con denosumab

se han notificado 538 casos de "spinal fracture", 150 de "Spinal compression fracture", 147 de "Lumbar vertebral fracture" y 139 de "Thoracic vertebral fracture". Estos términos son todos términos preferentes. En ese informe no se puede saber cuántos casos se han notificado realmente de fracturas vertebrales o de aplastamientos vertebrales. Puesto que muchos de los casos notificados presentan múltiples aplastamientos, generalmente a nivel dorsal y lumbar, podría suceder que un caso se haya descrito con varios términos y por tanto la suma de los términos de nivel bajo no aportan la información correcta. El análisis que realiza FEDRA3 sí ofrece esta información. En el informe público hasta el 21 de mayo de 2018, se recogen 57 casos del término agrupado (HLT) "Fracturas y luxaciones de la columna vertebral", además de ofrecer la información por todos los términos de nivel bajo. La aplicación también ofrece información descriptiva, como la distribución por edad y sexo (Figura 1).

En este ejemplo llaman mucho la atención los 212 casos de FEDRA3 con edad o grupo de edad desconocidos, que significa el 28% de los casos notificados con denosumab. Este posible déficit de la calidad de la información de estas notificaciones puede ser objeto de

Figura 1.- Notificaciones espontáneas de sospechas de RAM con denosumab hasta 21 de mayo de 2018. En la gráfica el número total por grupo de edad, en la tabla las notificaciones realizadas directamente a los Centros de Farmacovigilancia del SEFV-H



análisis con otros módulos de FEDRA3 que complementaría o ampliaría la información.

Por ejemplo, sólo el 35% de las notificaciones de denosumab han sido enviadas directamente a los Centros de Farmacovigilancia, es decir, que con este medicamento los profesionales sanitarios que atendieron 499 casos han notificado al laboratorio titular de la autorización del medicamento y sólo en 17 de esos casos también se lo han comunicado a su Centro de Farmacovigilancia. Dado que hasta noviembre de 2017 los TAC sólo transmitían los casos graves, mientras que desde los Centros de Farmacovigilancia se dan de alta casos graves y no graves, es fácil concluir observando estos datos que los profesionales sanitarios que utilizan este medicamento prefieren comunicar los problemas de seguridad que observan a través del laboratorio. Esto no sería relevante, porque al final se incluye toda la información en las tres bases de datos, la nacional, la europea y la del TAC para proceder a su análisis, si no fuera porque cuando los profesionales sanitarios notifican al TAC lo hacen claramente con menor información fundamental para detectar duplicados: la edad, las fechas de tratamiento y de aparición de la RAM. Información además imprescindible para una adecuada evaluación individual de una sospecha de RAM y por tanto de la evaluación epidemiológica de una posible nueva SEÑAL.

2. Indicadores

Este módulo está dividido en indicadores de gestión y de resultados. Ha sido diseñado para facilitar la realización de las memorias de actividades de cada Centro de Farmacovigilancia y de todo el SEFV-H, para permitir evaluar de forma ágil y más sencilla los indicadores incluidos en las auditorías periódicas que se realiza a todo el Sistema Español de Farmacovigilancia; en última instancia, para detectar de forma eficiente las áreas de mejora del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM en España, en una CCAA, en un área asistencial, en áreas concretas de la atención sanitaria,

por tipo de profesionales sanitarios notificadores, por ámbito asistencial o por tipo de medicamento.

Por ejemplo, se puede ver que la distribución de las notificaciones espontáneas, según el origen de las mismas, es distinta en Madrid que en el resto de Comunidades Autónomas, la relación en el total de FEDRA es 2:1 mientras que en Madrid la relación es 1:1,2. En cualquier caso diferente a la distribución que se observa con denosumab.

Las notificaciones son enviadas y gestionadas por el Centro de Farmacovigilancia de la CCAA en la que reside el notificador, sea este profesional sanitario o ciudadano, por lo que esta

diferencia indica una diferente relación de los notificadores de Madrid con su Centro de Farmacovigilancia, aunque comparando las notificaciones de un medicamento como denosumab con el resto de medicamentos es probable que se produzca más con medicamentos con determinadas características que con otros.

Ese es el tipo de análisis que se podrá realizar con estos nuevos módulos.

3.- Generación de señales

Este módulo permite que España se incorpore a los países que pueden realizar evaluaciones sistemáticas de

Figura 2. Distribución de las notificaciones espontáneas cargadas en FEDRA en 2017 según origen de notificación: directas al SEFV-H, a través de los titulares de autorización de comercialización (industria) o a través de la empresa MLM, a la que la EMA encarga la revisión de casos publicados en determinadas revistas biomédicas.



Notificaciones espontáneas recibidas en Madrid respecto al total del SEFV



sus bases de datos con indicadores de desproporción de notificación como apoyo estadístico, en concreto se utilizarán los estadísticos que se utilizan en la base EudraVigilance y el bayesiano que se utiliza en la base del Centro Colaborador de la OMS, pero además permite la obtención sistematizada de las tablas de casos con la información necesaria para realizar la evaluación epidemiológica cualitativa de causalidad.

Siguiendo las recomendaciones del proyecto IMI-PROTECT europeo^{3,4}, se ha añadido a este módulo la posibilidad de realizar análisis por subgrupos, por ejemplo para facilitar la evaluación de posibles señales en población pediátrica o en medicamentos que sólo se utilizan en hombres o sólo en mujeres. Además se ha incorporado la posibilidad de realizar análisis estratificado para identificar factores que modifiquen la notificación y el módulo permite realizar los complejos análisis necesarios para evaluar desproporción de notificación en caso de interacciones farmacológicas.

Se ha puesto a disposición de los técnicos del SEFV-H una potente

herramienta de análisis tanto de resultados como de procesos y de calidad de los mismos y se ha hecho más accesible para los profesionales sanitarios el acceso a la información contenida en FEDRA.

El siguiente reto es intentar impulsar la notificación espontánea desde determinados ámbitos sanitarios y conseguir que, independientemente de que se notifique a través del Centro de Farmacovigilancia (es la responsabilidad de los profesionales sanitarios recogida en la normativa española de medicamentos) o de los laboratorios, la información recogida sea la suficiente para permitir, primero descartar casos duplicados y posteriormente la evaluación individual y epidemiológica de los casos de sospechas de RAM recogidos en FEDRA3.

El intercambio de información entre las distintas bases de datos de farmacovigilancia se realiza de forma anonimizada, sólo un registro adecuado de la edad en el momento de acontecer la RAM, el sexo, antecedentes personales patológicos relevantes, además de los datos para poder enjuiciar el caso, como descripción de la RAM,

Bibliografía

1. Assessment report Prolia: denosumab 22 June 2017 EMA/493205/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). En http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001120/WC500233877.pdf
2. Australia Product Information Prolia®. En <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-07242-3&d=2018052516114622483>
3. Seabroke S. et al. Performance of Stratified and Subgrouped Disproportionality Analyses in Spontaneous Databases. Drug Saf 2016; 39:355–364.
4. Wisniewsk AFZ et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. Drug Saf 2016; 39:469–490.

con sus fechas y desenlace, descripción del medicamento (presentación si es posible y lote en caso de biológicos), fechas de administración, dosis, vía e indicación, permitirá tener una base de datos con la calidad necesaria para garantizar una farmacovigilancia eficiente en nuestro país y a través de ella la seguridad de su población.

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo

Recientemente ha finalizado una revisión de los datos de utilización de ácido valproico a nivel europeo, concluyéndose que las acciones introducidas en 2015 no han sido suficientes. Por ello, se ha decidido intensificar las recomendaciones encaminadas a evitar la exposición a ácido valproico durante el embarazo e introducir un plan de prevención de embarazos. A continuación, se recogen las principales medidas:

En niñas y en mujeres con capacidad de gestación no se debe utilizar ácido valproico, excepto que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y

se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos.

En mujeres embarazadas no se debe utilizar ácido valproico en el trastorno bipolar. En caso de epilepsia solamente se podrá utilizar si no es posible otra alternativa terapéutica.

El plan de prevención de embarazos incluye la evaluación de la posibilidad de embarazo en todas las mujeres, la aceptación de las condiciones del tratamiento (que incluyen el uso de métodos anticonceptivos, pruebas de embarazo regulares y consulta con el médico en el caso de planificar un embarazo o existencia del mismo).

Esmya® (ulipristal): vigilar la función hepática y no iniciar nuevos tratamientos como medidas cautelares

Las agencias de medicamentos europeas han iniciado una revisión de los beneficios y riesgos de Esmya® tras la notificación de varios casos de daño hepático e insuficiencia hepática.

Como medida temporal hasta que la evaluación finalice, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de la EMA ha recomendado a los profesionales sanitarios:

No comenzar nuevos tratamientos o nuevos ciclos de tratamiento con Esmya®.

Monitorizar la función hepática al menos una vez al mes. Si la paciente presenta elevación de las transaminasas de más de 2 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir el tratamiento y monitorizar a la paciente. Se volverá a monitorizar a la paciente a las 2-4 semanas.

Realizar pruebas de función hepática a cualquier paciente que presente signos o síntomas compatibles con daño hepático.

• Informar a las pacientes sobre los posibles síntomas de daño hepático.

Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas

El fentanilo de liberación inmediata está indicado en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes adultos con cáncer que ya están recibiendo tratamiento de mantenimiento con opioides para tratar el dolor crónico asociado al cáncer.

Se ha constatado un aumento del uso de las presentaciones de fentanilo de liberación inmediata y que un porcentaje de estos tratamientos no cumplen con las condiciones de uso autorizadas con el consiguiente riesgo de abuso y dependencia para los pacientes.

Por ello la AEMPS recuerda la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas de las formas de fentanilo de liberación inmediata para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con estos medicamentos.

Gadodiamida (Omniscan®): suspensión de comercialización

La revisión del balance beneficio/riesgo de los agentes de contraste con gadolinio en Europa, motivada por el riesgo de formación de depósitos cerebrales de gadolinio,

concluyó que los contrastes de tipo lineal liberan gadolinio en mayor medida que los agentes macrocíclicos, y se asocian a un mayor riesgo de formación de depósitos cerebrales. Por ello, el PRAC recomendó la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con gadodiamida, gadoversetamida y ácido gadopentético.

En consecuencia, la AEMPS informó a los profesionales sanitarios que a partir del 12 de marzo de 2018 se suspende la comercialización de gadodiamida (Omniscan®) en España.

▼Ocaliva® (ácido obeticólico): dosificación en pacientes con colangitis biliar primaria e insuficiencia hepática de moderada a grave

Se han notificado casos graves de daño hepático y muerte en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, a los que se había administrado ácido obeticólico en una pauta más frecuente de la recomendada.

Para evitar riesgos de daño hepático se recuerda a los profesionales sanitarios:

Es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se debe controlar la progresión de la colangitis biliar primaria a través de una adecuada evaluación clínica y de laboratorio en todos los pacientes, para determinar si es necesario realizar ajuste de dosis.

Se requiere la estrecha monitorización de los pacientes que presenten un mayor riesgo de descompensación hepática.

Se deberá reducir la frecuencia de administración de Ocaliva® en pacientes cuya enfermedad haya progresado a estadios avanzados

(es decir, de Child-Pugh A a Child-Pugh B o C).

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. 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.

▼Truberzi® (eluxadolina): riesgo de pancreatitis y espasmo del esfínter de Oddi

Se han notificado casos de pancreatitis, en ocasiones con desenlace mortal, y de espasmo del esfínter de Oddi. La mayoría de los casos de pancreatitis se presentaron en pacientes sin vesícula biliar y durante la semana posterior al inicio del tratamiento.

Mediante una carta se recuerdan algunas de las contraindicaciones de eluxadolina como, pacientes sin vesícula biliar, pacientes con antecedentes de pancreatitis o enfermedades estructurales del páncreas, conocidas o ante la sospecha de su existencia, incluida obstrucción del conducto pancreático, pacientes con obstrucción del conducto biliar, o enfermedad o disfunción del esfínter de Oddi, conocidas o ante la sospecha de su existencia, y abuso de alcohol.

Las notas informativas completas están disponibles en:

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>

http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm

Puede suscribirse a la información de seguridad en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**
- **Para todos los medicamentos**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios
Subdir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica
Dir. Gral. de Inspección y Ordenación
C/ Espronceda, 24 - 4ª Planta - 28003 MADRID - Tfno. 91 370 2809/17 - Fax 91 335 2560
Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>
Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)
Dep Legal M-17811-1993

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en:

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es/>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.



Comunidad
de Madrid



Biblioteca
virtual

Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.

www.madrid.org/publicamadrid