

Índice

1. Prevención de la migraña: Nuevos medicamentos biológicos
2. Fibrosis retroperitoneal por medicamentos ¿Infranotificación en España?
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



2013-2023
Diez años de notificaram.es



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

Suscripción gratuita en:
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

Comité de Redacción:

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

Prevención de la migraña: Nuevos medicamentos biológicos

1

La migraña es el motivo de consulta más frecuente en Neurología, con una prevalencia en estudios poblacionales del 5-8% en varones y del 15-20% en mujeres. En España hay más de cuatro millones de pacientes migrañosos, más de tres millones son mujeres en edad fértil. Cuatro de cada cinco pacientes con migraña sufre algún grado de discapacidad relacionada con esta cefalea, con gran repercusión sobre su calidad de vida¹.

Según la clasificación de la International Headache Society (IHS) de 2018, se distinguen tres subtipos principales: la migraña sin aura, la migraña con aura y la migraña crónica (antes dentro de las complicaciones de la migraña). Tanto la migraña sin aura como con aura pueden cursar de forma episódica (≤ 14 días/mes de cefalea) o crónica (≥ 15 días/mes de cefalea en los últimos 3 meses)¹.

El tratamiento preventivo de la migraña está indicado en pacientes con ≥ 3 crisis de migraña/mes, pacientes con < 1 crisis/semana pero que dura varios días, intensas y con pobre respuesta o intolerancia a medicación sintomática, pacientes que precisan medicación sintomática ≥ 2 días a la semana por el riesgo de evolución a migraña crónica, pacientes con auras prolongadas, o auras con hemiparesia, afasia o clínica de tronco (coma, diplopía), pues el aura no responde a tratamiento sintomático, y pacientes con crisis epilépticas en el seno de una crisis de migraña. Su objetivo fundamental es reducir la frecuencia de las crisis, el número de días con cefalea y hacer que éstas sean más leves y, por tanto, más fáciles de manejar¹.

A los diversos medicamentos utilizados en el tratamiento

preventivo de la migraña, como betabloqueantes (propranolol, metoprolol), neuromoduladores (topiramato, ácido valproico), antagonistas del calcio (flunarizina), antidepresivos (amitriptilina, venlafaxina) o antihipertensivos (candesartán y lisinopril), desde 2018 se ha añadido un nuevo grupo terapéutico, los anticuerpos monoclonales que inhiben el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)^{1,2}.

El CGRP es un neuropéptido que se ha relacionado con la fisiopatología de la migraña, sus niveles aumentan durante las crisis y se normalizan al mejorar la cefalea. Durante las crisis, las terminaciones nerviosas del trigémino liberan CGRP y se produce una vasodilatación de los vasos cerebrales y meníngeos. El CGRP también es un potente vasodilatador arterial sistémico².

Hasta el momento hay cuatro inhibidores de CGRP autorizados, tres de ellos se administran por vía subcutánea una vez al mes: erenumab (▼Aimovig®), fremanezumab (▼Ajovy®), que también tiene una pauta de administración trimestral) y galcanezumab (▼Emgality®) y el último incorporado que se administra por vía IV cada 12 semanas: eptinezumab (▼Vypti®)^{1,2,3}.

El erenumab bloquea el receptor del CGRP, mientras que fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab se unen directamente al CGRP e impiden su actividad biológica^{2,3}. Aunque están autorizados para la profilaxis de la migraña en adultos con ≥ 4 días de migraña/mes, en nuestro país se financian para pacientes con ≥ 8 días de migraña/mes (migraña episódica de alta frecuencia o migraña crónica)

tras el fracaso de ≥ 3 tratamientos preventivos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de ellos toxina botulínica en el caso de migraña crónica^{2,3,4}.

Las reacciones adversas más frecuentes en administración subcutánea fueron las reacciones en la zona de inyección (dolor, eritema y prurito) y el estreñimiento, que puede ser grave, y con eptinezumab las reacciones en el lugar de perfusión, erupción cutánea y prurito. En el tratamiento con galcanezumab se observó vértigo y, con erenumab, espasmos musculares. Con la dosis más alta de fremanezumab se produjeron reacciones adversas oculares, que no fueron relevantes con las pautas autorizadas. Con respecto a la inmunogenicidad, la frecuencia de aparición de anticuerpos en los ensayos clínicos de corta duración fue del 2,6% para erenumab; del 0,4% para fremanezumab; y del 4,8% para galcanezumab². Con eptinezumab la presencia de anticuerpos anti-fármaco y de anticuerpos neutralizantes parece ser transitoria⁴. El desarrollo de anticuerpos no afectó a su eficacia ni a su seguridad, aunque los datos son escasos para extraer conclusiones^{2,4}.

No se dispone de datos de toxicidad a largo plazo, ni en personas mayores de 65 años. Preocupan especialmente los efectos adversos cardiovasculares (enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y arterial periférica), pues una inhibición crónica de la vasodilatación puede favorecer la hipertensión arterial (HTA) y la isquemia. Además, los pacientes con antecedentes cardiovasculares agudos recientes y los que tenían enfermedad cardiovascular grave, cerebrovascular o periférica fueron excluidos de los estudios. Por otra parte, los pacientes con migraña tienen un riesgo aumentado de acontecimientos adversos cardiovasculares². El bloqueo de CGRP teóricamente también podría suponer un riesgo en sujetos con enfermedades gastrointestinales (úlceras, síndrome del intestino irritable) y problemas cutáneos (eritema, inflamación, cicatrización de heridas, etc)⁴.

Tabla 1. Notificaciones espontáneas en FEDRA con los tres inhibidores de CGRP

	ERENUMAB	FREMANEZUMAB	GALCANEZUMAB
Nº casos	145	59	173
Graves n (%)	47 (31%)	21 (35%)	39 (23%)
Origen SEFV n (%)	68 (47%)	26 (44%)	72 (41%)
Edad media (rango)	48 (18-90)	47 (18-72)	46 (20-74)
Edad desconocida	35 (24%)	5 (8%)	36 (20%)
Mujeres (%)	116 (80%)	49 (83%)	143 (83%)
Sexo desconocido	6 (4%)	1 (2%)	7 (4%)

Los planes de gestión de riesgos (PGR) incluyen los efectos cardiovasculares como riesgos potenciales de los cuatro antagonistas del CGRP, las reacciones de hipersensibilidad grave con galcanezumab y fremanezumab, y la hipertensión en el embarazo y preeclampsia con galcanezumab y eptinezumab. En todos se hace constar la falta de información de uso en mujeres embarazadas y de seguridad a largo plazo^{2,4}.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

Hasta el 08/05/2023 se han cargado en la base nacional del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) 375 notificaciones espontáneas en las que figura como sospechoso alguno de estos medicamentos: 145 con erenumab, 59 con fremanezumab, 173 con galcanezumab y ninguna con eptinezumab. En una notificación figuran como sospechosos los 3 medicamentos, en otra 2 de ellos. Además, se han incluido en la base 85 notificaciones procedentes de estudios.

En este artículo se revisan las notificaciones espontáneas recibidas con los tres inhibidores de CGRP con los que se han recibido casos: erenumab (E), fremanezumab (F) y galcanezumab (G). Se han recibido casos en todas las comunidades autónomas, menos de la mitad enviados directamente a los centros de farmacovigilancia por los profesionales sanitarios o ciudadanos, la mayor parte llegan a través de los laboratorios titulares de autorización de comercialización. Proceden de profesionales sanitarios el 65% de las notificaciones (243), de

ciudadanos el 18% (68) y otro 17% (64) son casos que han sido notificados tanto por un profesional sanitario como por un ciudadano. El 28% de los casos se consideraron graves. La mayor parte de los pacientes son adultos, no se ha recibido ningún caso en niños y solo 12 en mayores de 65 años. La distribución por edad y sexo es muy similar con los tres medicamentos, la mitad se encuentra entre los 40 y los 55 años y son mujeres 4 de cada 5 casos, aunque la edad no consta en el 20% de los casos. En la Tabla 1 figuran los datos desagregados por medicamento.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son las cutáneas (sobre todo urticaria y prurito), los trastornos generales (principalmente trastornos asténicos) y problemas en la zona de administración (especialmente eritema, prurito y dolor en la zona de inyección) y los trastornos del sistema nervioso (destacando 4 accidentes cerebrovasculares y 1 accidente isquémico transitorio).

En la Tabla 2 figuran los casos notificados con cada uno de los medicamentos por órgano afectado y el % que suponen de los casos notificados con el medicamento, y en la última columna el % que ese órgano supone en el total de casos de FEDRA. Hay que tener en cuenta que en un mismo caso puede notificarse más de una reacción adversa de órganos diferentes y que una misma reacción adversa puede figurar en más de un órgano.

Entre lo que se notifica con mayor frecuencia que en el conjunto de la base, se encuentran los trastornos vasculares en los que cabe destacar, además de los accidentes



Tabla 2. Distribución de las notificaciones espontáneas en FEDRA con los tres inhibidores de CGRP por órgano/tipo de trastorno

ORGANO/TRASTORNOS	ERENUMAB	FREMANEZUMAB	GALCANEZUMAB	% en la BASE
Piel y tejido subcutáneo	43	33	68	
	29,7%	55,9%	39,3%	22,8%
Generales y en lugar de administración	45	20	60	
	31,0%	33,9%	34,7%	40,1%
Sistema nervioso	39	14	51	
	26,9%	23,7%	29,5%	27,3%
L. traumáticas, intoxicaciones y complicaciones proced. terapéuticos	12	16	43	
	8,3%	27,1%	24,9%	20,0%
Vasculares	35	13	37	
	24,1%	22,0%	21,4%	15,3%
Gastrointestinales	40	9	36	
	27,6%	15,3%	20,8%	20,5%
Sistema inmunológico	22	11	25	
	15,2%	18,6%	14,5%	11,3%
Cardíacos	15	6	20	
	10,3%	10,2%	11,6%	12,3%
Oído y laberinto	4	2	19	
	2,8%	3,4%	11,0%	1,2%
Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo	14	4	18	
	9,7%	6,8%	10,4%	15,7%
Psiquiátricos	11	11	11	
	7,6%	18,6%	6,4%	7,8%
Exploraciones complementarias	5	2	10	
	3,4%	3,4%	5,8%	3,8%
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	10	6	8	
	6,9%	10,2%	4,6%	10,4%
Aparato reproductor y mama	5	1	7	
	3,4%	1,7%	4,0%	4,6%
Sangre y sistema linfático	2	1	5	
	1,4%	1,7%	2,9%	7,1%
Metabolismo y nutrición	8	2	5	
	5,5%	3,4%	2,9%	5,7%
Infecciones e infestaciones	6	3	4	
	4,1%	5,1%	2,3%	6,1%
Endocrinos	4	0	3	
	2,8%	0,0%	1,7%	3,4%
Renales y urinarios	7	1	3	
	4,8%	1,7%	1,7%	3,0%
Embarazo, puerperio y enf. perinatales	1	1	2	
	0,7%	1,7%	1,2%	0,9%
Oculares	6	2	1	
	4,1%	3,4%	0,6%	3,6%
Hepatobiliares	0	0	1	
	0,0%	0,0%	0,6%	2,3%
Problemas relativos a productos	0	1	0	
	0,0%	1,7%	0,0%	1,4%

cerebrovasculares ya comentados, 9 trastornos vasculares hipertensivos (6 E, 2 F, 1 G), 7 casos de fenómeno de Raynaud (2 E, 1 F, 4 G) y 4 casos de isquemia miocárdica (1 E, 3 G). También los trastornos gastrointestinales, sobre todo a expensas del estreñimiento (34 casos) y de las náuseas y vómitos (21 casos) y los del sistema inmunológico, principalmente enfermedades alérgicas (51 casos), casi la mitad urticarias.

También se encuentran sobrerrepresentados los trastornos del oído y laberinto (17 vértigos, 15 de ellos y 1 enfermedad de Menière con G) y los trastornos psiquiátricos, con 6 síntomas amnésicos (2 E, 2 F, 2 G), 5 trastornos depresivos (2 E, 3 G) y 3 comportamientos suicidas o autolesivos, (2 ideaciones suicidas G y 1 intento de suicidio F).

Las reacciones locales, los trastornos gastrointestinales, las reacciones de hipersensibilidad y el vértigo son reacciones adversas conocidas con estos medicamentos. Los trastornos cardiovasculares en pacientes con antecedentes relevantes (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, angina inestable e hipertensión mal controlada) o con alto riesgo de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares se recogen como riesgo potencial importante en los PGR. Está en seguimiento por la EMA (European Medicines Agency) una señal sobre la posible relación causal entre estos anticuerpos monoclonales y la aparición o empeoramiento del fenómeno de Raynaud a través de los Informes Periódicos de

Seguridad^{2,5}. Los trastornos psiquiátricos no están recogidos ni en las fichas técnicas ni en los planes de gestión de riesgo de estos medicamentos.

Los antagonistas del CGRP constituyen una nueva clase terapéutica en el tratamiento preventivo de la migraña, por lo que su efectividad y seguridad a largo plazo todavía no están bien establecidas. Aunque erenumab, fremanezumab y galcanezumab son medicamentos de Diagnóstico Hospitalario de prescripción por especialistas en neurología/migraña y eptinezumab es de Uso Hospitalario, tanto los médicos de atención primaria como el resto de especialistas tienen un papel fundamental en la detección de las posibles reacciones adversas a estos medicamentos.

Por tanto, animamos a todos los profesionales sanitarios a notificar al Centro de Farmacovigilancia, a través de www.notificaram.es, cualquier problema que sospechen relacionado con los antagonistas del CGRP, independientemente de su gravedad y de que sean o no conocidos, al estar sujetos a seguimiento adicional.

Bibliografía

1. Santos S y Pozo P, ed. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Ediciones SEN/Luzán 5 Health Consulting, 2020.
2. Nuevos medicamentos biológicos en la profilaxis de la migraña. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2022; 20(2):1-5.
3. Fichas técnicas de medicamentos. Disponibles en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
4. AEMPS. Informes de Posicionamiento Terapéutico. Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>
5. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC recommendations on signals Adopted at the 2-5 May 2022 PRAC meeting. EMA/PRAC/242991/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-2-5-may-2022-prac-meeting_en.pdf

Fibrosis retroperitoneal por medicamentos ¿Infranotificación en España?

La fibrosis retroperitoneal es una enfermedad rara, consiste en unos infiltrados inflamatorios con depósitos fibróticos, habitualmente localizados alrededor de la aorta abdominal, generalmente en la aorta infrarrenal y en las arterias ilíacas, que se extienden al retroperitoneo. La complicación más frecuente es la obstrucción ureteral que causa hidronefrosis y en ocasiones insuficiencia renal, también puede estar implicada la cava inferior. Es considerada un tipo de periaortitis inflamatoria crónica¹.

La incidencia estimada en población norteamericana es de 0,87 y la prevalencia de 8,98 por 100.000 habitantes. En estudios realizados en población europea, la incidencia es de 0,1 y la prevalencia de 1,38 por 100.000 personas en Finlandia².

Los autores recogen que hasta el 70% de las fibrosis retroperitoneales son idiopáticas, que incluiría las relacionadas con la IgG4, y el resto serían secundarias. Entre las formas secundarias están tumores como el Hodgkin, los carcinoides, sarcomas, etc; las infecciones del tipo tuberculosis o histoplasmosis; la radioterapia, las complicaciones postquirúrgicas, la exposición al asbesto y los medicamentos³.

MEDICAMENTOS

Durante los años 60-70 se detectó la aparición de cuadros fibróticos pleuro-pulmonares, retroperitoneales y de las válvulas cardíacas en pacientes tratados durante mucho tiempo con medicamentos derivados de la ergotamina para la prevención de las migrañas, en concreto con metisergida. Estos medicamentos son agonistas del receptor de serotonina 5HT1A y antagonistas del receptor de serotonina 5HT2A. La incidencia estimada de inicio de fibrosis retroperitoneal con metisergida es de 1/5.000 pacientes tratados³.

Otros derivados de la ergotamina como la pergolida, cabergolina y la bromocriptina, agonistas de los receptores de dopamina, se han asociado con fibrosis retroperitoneal, pleural, pericárdica y de las válvulas cardíacas⁴.

En Europa en 2008 se evaluó de forma conjunta este riesgo para bromocriptina, dihidroergocriptina y para lisurida, una vez que ya se habían establecido medidas de minimización de riesgo para cabergolina y pergolida. Se concluyó que se modificaría la información de estos medicamentos. En bromocriptina y dihidroergocriptina se contraindica en pacientes que presentan valvulopatía

cardíaca preexistente, se limita la dosis máxima de bromocriptina y en las 3 se incluyó una advertencia sobre el posible riesgo de fibrosis cuando se utilizan dosis altas durante un largo periodo de tiempo⁵.

Aunque no está demostrado y existe aún debate sobre el papel causal o la posibilidad de sesgos, de tipo protopático o de sesgos de notificación con los betabloqueantes⁶, algunos betabloqueantes ya tienen esa información incluida en su ficha técnica, como el metoprolol en algunas marcas. No está recogido en las fichas técnicas de propranolol, sotalol, labetalol o atenolol.

Recientemente se ha recibido en el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid una fibrosis retroperitoneal, que debutó con hidronefrosis, y en la que se sospechaba de un medicamento; no se confirmó por biopsia, pero las pruebas de imagen descartaron otras posibles causas y la masa se redujo después de la retirada del medicamento y el tratamiento con corticoides a dosis medias. Debido a que con el medicamento con el que se notificó la fibrosis retroperitoneal no tiene recogida esta reacción adversa en su ficha técnica, se inició el procedimiento para evaluar si había casos similares notificados en



España o en la base europea EudraVigilance y si los hubiera, realizar una evaluación epidemiológica de causalidad a partir de los casos notificados. En la base española de Farmacovigilancia FEDRA era el único caso notificado de fibrosis retroperitoneal con este medicamento.

Se ha buscado en FEDRA también cuántos casos de hidronefrosis o de hidrouréter hay con el medicamento sospechoso en este caso. Hay 2 casos de hidronefrosis más, además del caso que dio lugar al inicio del procedimiento, pero en ambos se describe linfadenopatía retroperitoneal, que podría ser la causa de la hidronefrosis. En la base europea de Farmacovigilancia, EudraVigilance, hay 8 casos de fibrosis retroperitoneal, 3 de trastorno retroperitoneal (ninguno de España) y 1 caso de masa retroperitoneal (no es de España) y hay 47 casos de hidronefrosis⁷.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

Desde el inicio del programa, en FEDRA se han recibido 12 casos de fibrosis retroperitoneal (término preferente de MedDRA), se notifican 2,13 casos de fibrosis retroperitoneal por cada 100.000 casos notificados.

El primer caso se notificó en 1995, entre 1995 y 1998 se recibieron tres casos, entre 2004 y 2005 tres casos, de 2006 a 2008 tres casos, 2011 a 2017 dos casos y el caso que origina este

artículo, que se recibió en 2022.

Son espontáneos 11 (2,4 por 100.000 casos espontáneos notificados). Siete casos han llegado directamente a los Centros de Farmacovigilancia españoles y 5 han sido notificados por los profesionales sanitarios a los laboratorios titulares de autorización de los distintos medicamentos. Se ha notificado algún caso de fibrosis retroperitoneal en 6 de los 17 Centros de Farmacovigilancia que conforman el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Se han notificado en 6 hombres y en 6 mujeres, la mediana de edad es de 60 años con un rango intercuartil de 46,5 a 71 años y un intervalo de edad de 30 a 77 años.

Esta es una enfermedad extremadamente rara en la población general, con un importante componente idiopático, pero que se conoce que hay medicamentos que la pueden causar, por lo que la pregunta que surge es si en España se notifica esta sospecha de reacción adversa como en el resto de países de nuestro entorno.

En el Sistema de Farmacovigilancia francés revisaron la notificación de esta reacción adversa hasta 2017, pero a diferencia de lo que aparece descrito en este artículo revisaron manualmente todos los casos con términos que

podrían estar relacionados con esta patología, después de esta revisión manual encontraron 73 casos de 772.992 notificaciones espontáneas, que supone 9,4 casos por cada 100.000 notificaciones espontáneas⁸.

Para poder comparar con el mismo sistema de búsqueda realizado en este artículo se consultó la Base de Farmacovigilancia del Centro de Monitorización de Medicamentos de Uppsala⁹, a través de Vigilyze, restringiendo a los países de la región europea y descartando duplicados, con el mismo término del diccionario de términos médicos MedDRA de fibrosis retroperitoneal. En Europa se notifican 5,2 casos de fibrosis retroperitoneal por cada 100.000 casos notificados y España aporta el 2,3% de los casos notificados de fibrosis retroperitoneal. En general España aporta el 6,2% de todas las notificaciones de la región europea que hay en la base, la OR de notificación de fibrosis retroperitoneal en el resto de Europa respecto a la notificación de esta RAM es España es de 2,77 (IC95% 1,53 a 4,99).

Se confirma de esta manera que en España se está notificando esta sospecha de reacción adversa menos que en el resto de países de nuestro entorno.

CONCLUSIÓN

La fibrosis retroperitoneal es una enfermedad muy poco frecuente en la población general, de inicio insidioso y de difícil diagnóstico, con una fracción etiológica por medicamentos pequeña,

porque hasta el 70% de los casos serían idiopáticos y el 30% restante se divide entre múltiples causas alternativas. Esto justifica que la proporción de notificación de esta reacción adversa sea tan baja en las bases de Farmacovigilancia.

No obstante, se detecta que en España esta reacción adversa se está notificando en una proporción menor a lo que se notifica en el resto de Sistemas de Farmacovigilancia de nuestro entorno.

Siempre decimos que cada caso notificado es relevante para iniciar el estudio de un posible nuevo riesgo previamente no conocido de

un medicamento (SEÑAL), pero en pocas reacciones adversas es tan cierto como en las que tienen las características epidemiológicas y etiopatogénicas de la fibrosis retroperitoneal. Por tanto, animamos a todos los profesionales sanitarios a notificar este tipo de sospechas de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia, con la mayor información posible, porque en estos casos la calidad de la información es sumamente relevante en la evaluación de estas posibles **SEÑALES** de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Koster MJ, et al. Incidence, prevalence, and mortality of chronic periaortitis: a population-based study. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(4): 751-757.
2. Uibu T, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2004;363(9419):1422-6
3. Alberti C. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology. *G Chir* 2015;36 (4):187-191
4. Preguntas y respuestas sobre la revisión de los agonistas dopaminérgicos ergóticos. Londres, 26 de junio de 2008 Doc. Ref. EMEA/CHMP/319054/2008. En https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-ergot-derived-dopamine-agonists_es.pdf
5. Anexo II. Resumen general de la evaluación científica de bromocriptina, dihidroergocriptina y lisurida y nombres asociados. En https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/bromocriptine-dihydroergocryptine-lisuride-article-31-referral-annex-ii_es.pdf
6. Kharagjitsing H. et al. Retroperitoneal fibrosis and β -blocking agents: Is there an association? *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87:2891-2901.
7. EudraVigilance-European database of suspected adverse drug reaction reports. Online access to suspected side-effect reports. En <https://www.adrreports.eu/es/index.html>
8. Brasselet D. et al. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: a case/non-case study in the French Pharmacovigilance Database. *Expert Opinion on Drug Safety* 2020;19 (7):903-914. En <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02946433>
9. Uppsala Monitoring Center en <https://who-umc.org/>

3

Noticias sobre seguridad de medicamentos

Comercialización de talidomida: Programa de Prevención de Embarazo y Sistema de Acceso Controlado

El 2 de febrero se comercializó talidomida en España. Su única indicación autorizada es, en combinación con melfalán y prednisona, el tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple no tratado, de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.

Debido al riesgo de producir malformaciones congénitas, el uso de talidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. En mujeres con capacidad de gestación y en varones únicamente se podrá prescribir si se cumple con lo establecido en el Programa de Prevención de Embarazos.

Su prescripción y dispensación está sujeta a un Sistema de Acceso Controlado.

Programa de Prevención de Embarazos:

Las mujeres con capacidad de gestación solo podrán tratarse si se cumple: la utilización de medidas anticonceptivas eficaces, la realización de pruebas de embarazo (antes, durante y después del tratamiento), y la comprensión acerca de los riesgos del tratamiento por el/la paciente.

En pacientes varones: se informará de los riesgos si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con posibilidades de estarlo. Es necesario usar preservativo durante

todo el tratamiento y al menos siete días después de finalizarlo.

Sistema de Acceso Controlado:

La solicitud del tratamiento con talidomida se realizará a través de la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE) de la AEMPS.

Al realizar una solicitud inicial de tratamiento se deberá aportar el formulario de conocimiento del riesgo del paciente cumplimentado y firmado por el profesional médico y por el/la paciente.

Levotiroxina: Interferencia de biotina con pruebas de laboratorio de función tiroidea

La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos debido a una



interacción entre la biotina y la estreptavidina. Estos métodos analíticos se utilizan habitualmente en la práctica clínica para la medición de la función tiroidea y el control terapéutico para el ajuste de la dosis de levotiroxina.

Dependiendo del tipo de ensayo, los resultados de las pruebas de función tiroidea pueden estar falsamente elevados o reducidos. Esto puede llevar a un manejo inadecuado del paciente o a un diagnóstico erróneo.

Si un paciente está tomando biotina, se debe informar al personal del laboratorio antes de solicitar las pruebas, ya que es posible que haya pruebas alternativas disponibles.

Se debe recomendar a los pacientes que consulten a su médico si están tomando o han tomado recientemente biotina u otros productos que la puedan contener como multivitamínicos o suplementos para el cabello, la piel y las uñas.

Minurin® 0,1 mg/ml solución para pulverización nasal: introducción de advertencias sobre el riesgo potencial de arritmia y toxicidad reproductiva por la exposición al excipiente clorobutanol

Minurin® 0,1 mg/ml solución para pulverización nasal contiene el agente estabilizante clorobutanol. Su administración intravenosa se ha asociado con la prolongación del intervalo QT, lo que conlleva un riesgo potencial de arritmia. Además, los estudios preclínicos indican que el clorobutanol puede causar toxicidad reproductiva.

Aunque no se han identificado problemas de seguridad en relación con la cardiotoxicidad o la toxicidad para la reproducción posteriores a la comercialización de Minurin® 0,1 mg/ml solución para pulverización nasal, la ficha técnica se ha actualizado con información sobre estos posibles efectos.

Este medicamento sólo debe considerarse en situaciones en las que no se disponga de formulaciones alternativas de desmopresina sin clorobutanol o bien su uso no sea posible.

Onasemnogén abeparvovec (▼Zolgensma®): nuevas recomendaciones de control de la función hepática

Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos con

desenlace mortal, en pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®).

Tras la revisión de los datos disponibles, se han actualizado las recomendaciones de control de la función hepática al inicio y durante el tratamiento (consultar la ficha técnica para información detallada).

La hepatotoxicidad es un riesgo conocido que suele manifestarse con elevación asintomática de las transaminasas, pudiendo progresar a daño hepático o insuficiencia hepática aguda. Se recomienda la administración de corticosteroides en régimen profiláctico.

Los corticosteroides no deben reducirse hasta que los niveles de las enzimas hepáticas (ALT y AST) sean inferiores a dos veces el límite superior normal y el resto de parámetros de función hepática se normalicen (por ejemplo, bilirrubina total).

Los pacientes que presenten signos o síntomas que sugieran una disfunción hepática deberán ser atendidos de inmediato. Se debe informar a las personas cuidadoras sobre este riesgo, para ello dispone de un material de prevención de riesgos dirigido a los cuidadores.

Brivudina (Nervinex® y Brivudina Aristo®): recordatorio de interacción potencialmente mortal con antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina) y con flucitosina

La interacción entre brivudina y fluoropirimidinas (tales como capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina, flucitosina) es potencialmente mortal y nunca deben administrarse simultáneamente.

A pesar de las medidas informativas y de minimización de riesgos llevadas a cabo (ver notas informativas MUH (FV), 7/2012 y MUH (FV), 09/2017), se siguen notificando casos graves, incluyendo casos con desenlace mortal, derivados del uso concomitante de brivudina y fluoropirimidinas.

Debe respetarse un periodo de espera como mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el inicio de la administración de fluoropirimidinas.

Es indispensable que antes de prescribir brivudina, el profesional médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica que contenga 5-fluoropirimidinas o flucitosina.

Al dispensar brivudina se debe informar al paciente y recordarle que lea detenidamente la advertencia y la tarjeta de información incluida en el envase, además del prospecto.

Cibinco® (abrocitinib), Jyseleca® (filgotinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) y Xeljanz® (tofacitinib): Recomendaciones actualizadas para minimizar los riesgos de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad con el uso de inhibidores de Janus quinasa (JAK)

Se ha observado una mayor incidencia de neoplasias malignas, acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad en pacientes con artritis reumatoide y determinados factores de riesgo tratados con inhibidores de JAK, en comparación con los tratados con inhibidores del TNF-alfa. Estos riesgos se consideran efectos de clase y son aplicables a todas las indicaciones inflamatorias y dermatológicas de los inhibidores de JAK.

En pacientes de 65 años o mayores, fumadores o exfumadores que fumaron durante un largo periodo de tiempo, o con otros factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias, solo deben utilizarse inhibidores de JAK si no se dispone de alternativas terapéuticas adecuadas.

En pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente, deben utilizarse con precaución.

Se han revisado las recomendaciones posológicas para algunos grupos de pacientes con factores de riesgo.

Se recomienda realizar un examen dermatológico periódico a todos los pacientes.

Los profesionales sanitarios deben explicar a sus pacientes los riesgos asociados al uso de inhibidores de JAK.

Las notas informativas completas están disponibles en:

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en <https://www.aemps.gob.es/comunicacion/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/> https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/cartas_segprofsani/

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, Ordenación y Estrategia Sanitaria
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.



comunidad.madrid/publicamadrid