

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurga@aemps.es

## **RANELATO DE ESTRONCIO (▼OSSEOR®, ▼PROTELOS®): LA REVISIÓN EUROPEA CONCLUYE QUE EL BALANCE BENEFICO-RIESGO ES DESFAVORABLE**

**Tras finalizar la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), ha recomendado suspender su autorización de comercialización. Las conclusiones se basan en los datos referentes a su riesgo cardiovascular en el contexto de su limitada eficacia en la prevención de fracturas graves. Esta recomendación deberá ser valorada seguidamente por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> a los profesionales sanitarios sobre las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) tras la revisión del balance beneficio-riesgo de **ranelato de estroncio**, autorizado para el tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas y de la osteoporosis severa en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

Ya en abril de 2013, la evaluación periódica de los datos de seguridad constató un mayor riesgo de infarto de miocardio en pacientes tratados con **ranelato de estroncio** en ensayos clínicos en comparación con los tratados con placebo. Como consecuencia, se restringieron<sup>2</sup> las condiciones de uso con objeto de mi-

nimizar el riesgo cardiovascular y se inició una revisión detallada del balance beneficio-riesgo, que es la que el PRAC acaba de finalizar (ver Nota informativa de la AEMPS MUH (FV) 11/2013)<sup>2</sup>.

Previamente<sup>3</sup>, además, la seguridad de este medicamento ya había sido previamente evaluada en relación con el riesgo de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves (ver Nota informativa MUH (FV) 04/2012)<sup>3</sup>.

### **■ RIESGO CARDIOVASCULAR Y TROMBOEMBÓLICO DE RANELATO DE ESTRONCIO**

En esta revisión se han analizado los datos de acontecimientos tromboembólicos y cardíacos procedentes de los ensayos clínicos (3.803 pacientes tratados con **ranelato de estroncio** y 3.769 con placebo, correspondientes a 11.270 y 11.250 pacientes-año, respectivamente).

Estos datos muestran, en comparación con placebo, un incremento de 4 casos de acontecimientos cardíacos graves por cada 1.000 pacientes tratados durante un año (1.000 pacientes-año), de estos casos adicionales, 2 serían de infarto de miocardio. Se encontró un incremento similar para el tromboembolismo, con 4 casos adicionales por cada 1.000 pacientes-año en pacientes tratados con ranelato de estroncio, en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Adicionalmente se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo restringido al subgrupo de pacientes con menor riesgo cardiovascular, sin que los resultados ofrezcan garantías de que la limitación de la utilización del uso de

**ranelato de estroncio** a estos pacientes tenga un impacto en los riesgos observados, debido, entre otros aspectos, a la incertidumbre asociada al menor tamaño de la muestra.

Por otra parte, el PRAC ha considerado muy cuestionable el impacto de las restricciones de uso introducidas en abril de 2013 sobre la reducción del riesgo cardiovascular en la población que utiliza **ranelato de estroncio**. Esto es debido a que se trata de un uso prolongado y en pacientes de edad avanzada, cuyo riesgo cardiovascular puede aumentar a lo largo del tiempo, lo que dificulta el cumplimiento de las restricciones en el contexto clínico y asistencial.

### **■ BENEFICIOS DE RANELATO DE ESTRONCIO SOBRE LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS**

Los citados riesgos se han considerado en el contexto de un beneficio modesto del **ranelato de estroncio** en la prevención de fracturas, particularmente sobre las fracturas consideradas más graves. La reducción de fracturas observada por 1.000 pacientes-año es de 0,4 fracturas de cadera; 5,1 fracturas no vertebrales (fundamentalmente de costillas/esternón, pelvis/sacro y húmero) y de 15,4 en nuevas fracturas vertebrales.

Además, los datos de eficacia una vez excluidos los pacientes con mayor riesgo cardiovascular (de acuerdo con las restricciones de uso establecidas en 2013) no son concluyentes, de modo que no es posible afirmar que se mantienen los referidos efectos en la prevención de fracturas con las restricciones actuales.

## ■ CONCLUSIONES DEL PRAC SOBRE LA REVISIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO

En base a lo expuesto anteriormente, otros riesgos importantes que se pueden asociar al uso de ranelato de estroncio (reacciones adversas cutáneas graves, alteraciones de la conciencia, convulsiones, hepatitis y citopenias) y las dudas sobre la utilidad de las restricciones de uso actuales en la reducción de riesgos importantes a largo plazo, **el PRAC ha concluido que actualmente el balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio es desfavorable, por lo que ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización.**

**Osseor®** y **Protelos®** están autorizados mediante un procedimiento de registro centralizado europeo, por lo que esta recomendación se ha valorado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en la reunión de enero de 2014, y se ha decidido<sup>4</sup> solicitarle al laboratorio titular del medicamento ciertas aclaraciones que se revisarán por el CHM en su reunión mensual de febrero de 2014. Todo ello antes de hacerse efectiva la correspondiente Decisión de la Comisión Europea.

## ■ RECOMENDACIONES

Durante el tiempo que medie hasta que se produzca la decisión final europea sobre **ranelato de estroncio**, la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

**No iniciar nuevos tratamientos con Osseor® o Protelos®.**

**En cuanto a los tratamientos actualmente en curso, se debe valorar que las condi-**

**ciones de uso actualmente autorizadas se cumplen, particularmente la limitación de la indicación a “osteoporosis severa con alto riesgo de fracturas”, y no administrarlo a pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular, o aquellos con hipertensión arterial no controlada.**

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ranelato de estroncio (**▼Osseor®**, **▼Protelos®**): la revisión europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. Nota informativa MUH (FV), 01/2014, 10 de enero de 2014. Disponible en la web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_01-2014-ranelato-estroncio.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_01-2014-ranelato-estroncio.htm) (consultado 04 febrero 2014).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ranelato de estroncio (**▼Osseor®**, **▼Protelos®**): riesgo de infarto agudo de miocardio. Nota informativa MUH (FV), 11/2013, 16 de abril de 2013. Disponible en la web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_11-2013-ranelato-estroncio.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_11-2013-ranelato-estroncio.pdf) (consultado 05 febrero 2014)
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ranelato de estroncio (**▼Osseor®**, **▼Protelos®**): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso. Nota informativa MUH (FV), 04/2012, 16 de marzo de 2012. Disponible en la web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_04-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_04-2012.htm) (consultado 05 febrero 2014)
4. EMA. Update on safety review of Protelos / Osseor. Informe de la reunión del CHMP de 20-23 de enero de 2014. Disponible en la URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/01/news\\_detail\\_002009.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/01/news_detail_002009.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (consultado 04 febrero 2014)

## TIOPENTAL SÓDICO (TIOBARBITAL BRAUN®): RIESGO DE HIPOPOTASEMIA DURANTE LA INFUSIÓN Y POSTERIOR HIPERPOTASEMIA DE REBOTE

**La información disponible indica que durante la administración de tiopental en pacientes neurológicos con aumento de la presión intracraneal, se puede presentar hipopotasemia severa, que puede ser refractaria a los suplementos de potasio, seguida de hiperpotasemia de rebote posterior a la infusión de tiopental.**

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado<sup>1</sup> como señal de farmacovigilancia la identificación de varios casos de hipo e hiperpotasemia asociados al uso de **tiopental** en pacientes neurológicos con aumento de la presión intracraneal, comunicados por notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas en Europa.

La información analizada ha sido la procedente de notificación espontánea y de la publicación de casos individuales y algunas series de casos en revistas biomédicas. La información disponible indica que durante la administración de **tiopental** en pacientes neurológicos con aumento de la presión intracraneal, se puede presentar hipopotasemia severa, que puede ser refractaria a los suplementos de potasio, seguida de hiperpotasemia de rebote posterior a la infusión de **tiopental**.

## ■ RECOMENDACIONES

Se recomienda a los profesionales sanitarios tener en cuenta este riesgo de hipopotasemia en pacientes neurológicos durante la infusión de **tiopental**. La ficha técnica de **tiopental sódico** (dis-

ponible en España como **Tiobarbital® Braun**) se actualizará con esta nueva información.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tiopental sódico: riesgo de hipopotasemia durante la infusión y posterior hiperpotasemia de rebote. Boletín Mensual de la AEMPS, Diciembre 2013, 16 enero 2014 Disponible en la web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_01-2014-ranelato-estroncio.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_01-2014-ranelato-estroncio.htm) (consultado 04 febrero 2014).

## CAPECITABINA (XELODA®): RIESGO DE REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado la información remitida por el laboratorio titular del medicamento *capecitabina (Xeloda®)* ya que existe el riesgo de reacciones cutáneas graves. Todo paciente en tratamiento con estos medicamentos debe informar a su oftalmólogo de la utilización de estos medicamentos, en el caso de planear una cirugía de cataratas.**

La AEMPS ha propuesto informar a los profesionales sanitarios mediante cartas personalizadas remitidas por los laboratorios farmacéuticos con el texto<sup>1</sup> revisado, y uniforme para todos estos medicamentos, explicando el riesgo detectado. Todos los textos de estas cartas o DHPC (del inglés, *Dear Healthcare Professional Communications*) han sido revisados por la AEMPS antes de su envío, en cuyo sobre se indica que esta circunstancia.

En esta carta<sup>1</sup> se informa a los profesionales sanitarios acerca de la notificación de casos de reacciones cutáneas graves como síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET):

Durante el tratamiento con **Xeloda®**, se han notificado, casos de reacciones cutáneas graves como Síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET), en algunos casos con desenlace mortal. La frecuencia de estas reacciones adversas se ha estimado como muy rara (menos de 1 de cada 10.000 pacientes).

Los profesionales sanitarios deben permanecer alerta respecto a estas reacciones y deberán interrumpir el tratamiento con **Xeloda®** inmediatamente en el caso de que ocurriesen.

**Xeloda®** se debe interrumpir permanentemente, en pacientes que experimenten una reacción cutánea grave, durante el tratamiento.

Se debe informar a los pacientes de la posibilidad de esas reacciones adversas y advertirles que acudan urgentemente al médico cuando les aparezca cualquier síntoma de reacción cutánea grave.

Las reacciones cutáneas graves, especialmente el SSJ y NET están asociadas a una importante morbilidad y mortalidad. Esta morbi-mortalidad puede reducirse en pacientes en los que se suspende la medicación sospechosa en fase temprana, comparado con los pacientes que continúan con la medicación sospechosa tras la aparición de las ampollas.

## Referencias

1. Roche. Reacciones cutáneas graves asociadas con Capecitabina (Xeloda®). Comunicación dirigida a profesionales sanitarios, 13 de diciembre de 2013. Texto revisado por la AEMPS. Disponible en la página web de la AEMPS: <https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/Carta%20DHPC%20Xeloda%20Roche%202013.pdf> (consultado 04 febrero 2014).

## OFATUMUMAB (ARZERRA®): DETECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado la información remitida por el laboratorio titular del medicamento *ofatumumab (Arzerra®)* ya que se debe detectar el virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento, pues puede haber una reactivación si existe ya de forma latente sin diagnosticar.**

La AEMPS ha propuesto informar a los profesionales sanitarios mediante cartas personalizadas remitidas por los laboratorios farmacéuticos con el texto<sup>1</sup> revisado, y uniforme para todos estos medicamentos, explicando el riesgo detectado. Todos los textos de estas cartas o DHPC (del inglés, *Dear Healthcare Professional Communications*) han sido revisados por la AEMPS antes de su envío, en cuyo sobre se indica que esta circunstancia.

Esta carta<sup>1</sup> se ha distribuido para informar acerca de la posible asociación de **ofatumumab** con la posible aparición o reactivación del VHB en la práctica clínica:

Tras analizar los casos de infección y reactivación del VHB en pacientes tratados con anti-cuerpos monoclonales anti-CD20, se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con **ofatumumab** todos los pacientes deben ser evaluados para descartar una infección por el VHB.

Los pacientes con infección activa por el VHB no deben ser tratados con **ofatumumab**.

Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (pero enfermedad no activa) deben consultar a profesionales sa-

nitarios con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B en relación a la monitorización e inicio de la terapia antiviral para el VHB.

Los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB mientras reciben tratamiento con **ofatumumab** deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con **ofatumumab** y cualquier quimioterapia concomitante y comenzar otro tratamiento adecuado para el VHB.

Una revisión reciente llevada a cabo por la *Food and Drug Administration* (FDA) en colaboración con algunas compañías farmacéuticas ha mostrado que en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20, entre los que se incluye **ofatumumab**, puede aparecer infección y reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos ha dado lugar a hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte.

Estos casos se han notificado en pacientes con resultados positivos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), en pacientes con resultados positivos del anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) así como en pacientes con resultados negativos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

## Referencias

1. GSK. Ofatumumab (Arzerra®): recomendación de evaluar a todos los pacientes para descartar infección por el virus de la hepatitis B (VHB), antes de iniciar el tratamiento. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios, 16 de diciembre de 2013. Texto revisado por la AEMPS. Disponible en la página web de la AEMPS: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/39-CartaDHPCGSK13OR-16-12-13.pdf> (consultado 04 febrero 2014)

## TEMOZOLOMIDA (TEMODAL®, TEMOZOLOMIDA EFG): RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA GRAVE

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado la información remitida por el laboratorio titular del medicamento temozolomida (Temodal® y EFG) ya que se ha identificado riesgo de toxicidad hepática, por lo que deben hacerse controles de función hepática al inicio del tratamiento y de forma periódica.**

La AEMPS ha propuesto informar a los profesionales sanitarios mediante cartas personalizadas remitidas por los laboratorios farmacéuticos con el texto<sup>1</sup> revisado, y uniforme para todos estos medicamentos, explicando el riesgo detectado. Todos los textos de estas cartas o DHPC (del inglés, *Dear Healthcare Professional Communications*) han sido revisados por la AEMPS antes de su envío, en cuyo sobre se indica que esta circunstancia.

La carta<sup>1</sup> que se ha distribuido informa a los profesionales sanitarios acerca de la notificación de casos de reacciones hepáticas graves y las pruebas de función hepática que deben realizarse antes y durante el tratamiento con **temozolomida**:

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal, en pacientes tratados con **temozolomida**.

La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas, o incluso más tiempo, después de iniciar el tratamiento con **temozolomida** o después de la interrupción del mismo.

Deben llevarse a cabo pruebas de función hepática:

- antes de iniciar el tratamiento. En caso de resultados anómalos, se debe

evaluar detenidamente la decisión de iniciar el tratamiento con **temozolomida**, valorando los beneficios y riesgos para cada paciente;

- después de cada ciclo de tratamiento.

En los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse a mitad de ciclo.

En pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, se deben evaluar detenidamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento.

Se ha realizado recientemente una revisión de los casos graves de hepatotoxicidad, incluyendo los mortales, notificados en todo el mundo. En total, se han identificado 44 casos de lesiones hepáticas, incluyendo casos de insuficiencia hepática mortal, en pacientes en tratamiento con **temozolomida**. Los casos de insuficiencia hepática mortal se notificaron entre los 42 y los 77 días tras el inicio del tratamiento con **temozolomida**. También se notificaron casos de toxicidad hepática no mortal con inicio en periodos de tiempo variables, de hasta 112 días.

## Referencias

1. MSD y otros laboratorios. Temozolomida (Temodal®, Temozolomida EFG): riesgo de toxicidad hepática grave. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios, DHPC, diciembre de 2013. Texto revisado por la AEMPS. Disponible en la web de la AEMPS: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/DHPC\\_Temodal&TemozolomidaEFG.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/DHPC_Temodal&TemozolomidaEFG.pdf) (consultado 04 febrero 2014)

## IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM ‘graves’** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM ‘inesperadas’** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **‘seguimiento adicional’** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con el criterio de búsqueda del “Triángulo negro”: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **‘errores de medicación’**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **‘interacciones’** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

### ¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las ‘tarjetas amarillas’. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**. **NUEVO MÉTODO**: se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaram.es/>, y el sistema electrónico le hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para ciudadanos, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

### ¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del “Catálogo de Medicamentos” y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf).

### ¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> “CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos”, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

**NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.**