

Boletín informativo

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE ARAGÓN

Número 25. Marzo 2010

El Boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia de Aragón está dirigido a todos los profesionales sanitarios de la comunidad y tiene como objetivo proporcionar información relevante acerca de la seguridad de los medicamentos y sobre el programa de notificación de reacciones adversas a medicamentos

FLUOXETINA: AUMENTO DEL RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS CARDIOVASCULARES

Se ha identificado un riesgo incrementado de malformaciones congénitas cardiovasculares, asociado con el uso de fluoxetina durante el primer trimestre del embarazo.

Las agencias europeas de medicamentos han evaluado los datos disponibles a este respecto después de la publicación de un estudio¹ que sugería una posible asociación causal entre el uso de fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo y la aparición de defectos congénitos cardiovasculares. Por ello se encargó al titular de la autorización de comercialización innovador de fluoxetina un metanálisis de los datos epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas y en particular sobre los defectos cardíacos.

Tras la revisión de los resultados de este metanálisis, que incluyó nueve estudios, se ha concluido que los datos sugieren que existe un incremento de riesgo de nacimiento con defectos cardiovasculares cuando se utiliza fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo. El riesgo asociado al uso de fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo se ha estimado en aproximadamente un 2/100, frente a la tasa estimada en la población general de aproximadamente un 1/100.

Se ha considerado que este ligero incremento de riesgo debe valorarse frente al riesgo de no tratar la depresión en el embarazo, por lo que no se ha introducido una contraindicación. En consecuencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) actualizará con esta nueva información las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen fluoxetina.

1 Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, Clementi M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Ornoy A. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. Br J Clin Pharmacol. 2008; 66: 695-705.

Notas informativas

FIBROSIS SISTÉMICA NEFRÓGÉNICA Y CONTRASTES DE GADOLINIO: FINALIZACIÓN DE LA REVISIÓN EN EUROPA

Como continuación de la nota informativa 2007/03 sobre fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) y el uso de contrastes de gadolinio para resonancia magnética (RM), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) in-

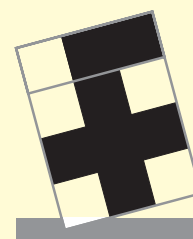
■ **FLUOXETINA: AUMENTO DEL RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS VASCULARES**

■ **NOTAS INFORMATIVAS**

• **FIBROSIS SISTÉMICA NEFRÓGÉNICA Y CONTRASTES DE GADOLINIO: FINALIZACIÓN DE LA REVISIÓN EN EUROPA**

• **NATALIZUMAB (▲TYSABRI®) Y LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA: ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

• **BECAPLERMINA (REGANEX®): CONTRAINDICACIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER, ACTUAL O PREVIO**



CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE ARAGÓN

forma a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones de la revisión llevada a cabo en Europa sobre la seguridad de estos contrastes, así como de las medidas para minimizar el riesgo de FSN que se incorporarán a las condiciones autorizadas de uso contempladas en las fichas técnicas correspondientes.

Los agentes de contraste para RM con gadolinio autorizados en España son los siguientes: gadobenato de dimeglumina (Multihance®), gadobutrol (Gadovist®, Gadograf®), gadodiamida (Omniscan®), gadofosveset (▲ Vasovist®), gadopentetato de dimeglumina (Magnograf®, Magnevist®, Magneqita®, EFG), gadoterato de meglumina (Dotarem®), gadoteridol (Prohance®), gadoversetamida (▲ Optimark®) y gadoxetato disódico (Primovist®).

La FSN es una enfermedad rara pero grave, que se puede presentar en pacientes con insuficiencia renal, que puede llegar a comprometer la vida del paciente. Se caracteriza por un aumento en la formación de tejido conectivo en la piel, articulaciones, músculos y órganos internos.

Dado que la información disponible sobre el riesgo de desarrollar FSN es diferente para distintos contrastes de gadolinio, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA ha establecido tres categorías de riesgo: Riesgo alto, riesgo medio y riesgo bajo.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas contraindicaciones, precauciones y recomendaciones de uso en distintos grupos de pacientes (embarazo y lactancia, pediatría, pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal y trasplante hepático) que ha propuesto el CHMP. Estas nuevas condiciones de uso, que se incorporarán a las fichas técnicas de estos medicamentos, son las siguientes:

1. Contrastes de gadolinio de riesgo alto (gadoversetamida, gadodiamida, gadopentato de dimeglumina):

- Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, en aquellos que van a recibir o han recibido recientemente un trasplante hepático, y en neonatos de menos de cuatro semanas.
- La dosis utilizada debe restringirse a la mínima recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada y en niños de hasta un año de edad. Adicionalmente debe respetarse un periodo de, al menos, una semana entre resonancias.
- Como medida de precaución se debe suspender la lactancia materna durante, al menos, 24 horas después de que la paciente haya recibido el contraste de riesgo alto.
- Antes de recibir estos contrastes, debe evaluarse en todos los pacientes la posible existencia de alteraciones renales mediante pruebas de laboratorio.

2. Contrastes de gadolinio de riesgo medio (gadofosveset trisódico, ácido gadoxético, gadobenato de dimeglumina) y riesgo bajo (gadoterato de dimeglumina, gadoteridol, gadobutrol):

- Se deben incorporar a la ficha técnica, advertencias sobre el uso de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal grave y pacientes que van a recibir o han recibido recientemente un trasplante hepático.
- La dosis utilizada debe restringirse a la mínima recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave, pacientes que van a recibir trasplante hepático y neonatos y niños de hasta un año de edad. Adicionalmente debe respetarse un periodo de, al menos, una semana entre resonancias.
- La decisión de continuar o suspender la lactancia materna durante, al menos, 24 horas después de la resonancia debe ser adoptada por la mujer y el médico que la atiende.
- Se recomienda que, antes de recibir estos contrastes, se evalúe en estos pacientes la posible existencia de alteraciones renales mediante pruebas de laboratorio.

3. Para todos los contrastes de gadolinio se incluirá en la ficha técnica información referente a:

- Advertencias relativas a que los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo especial de desarrollar FSN, dado que, por las características de su función renal, la eliminación del contraste de gadolinio puede ser más lenta.
- No hay evidencia que apoye el uso de la hemodiálisis para prevenir o tratar la FSN en pacientes que no la están recibiendo.

Adicionalmente, el CHMP ha recomendado el desarrollo de estudios adicionales que permitan obtener más información sobre la retención en tejidos a largo plazo de los contrastes de gadolinio.

NATALIZUMAB (▲ TYSABRI®) Y LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA: ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios acerca de las conclusiones de la revisión llevada a cabo sobre riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociado al uso de natalizumab (Tysabri®), llevada a cabo por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La AEMPS había informado previamente a este respecto en la nota informativa 2008/15.

Natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante anti- α 4-integrina indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia para la esclerosis múltiple remitente-recidivante en pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón beta; o bien en pacientes con enfermedad grave de evolución muy

rápida. El medicamento fue autorizado en septiembre de 2006 por un procedimiento de registro centralizado europeo.

La LMP es una enfermedad subaguda progresiva del SNC causada por la reactivación del virus JC, predominantemente en pacientes inmunodeprimidos y que suele provocar una discapacidad grave o la muerte. La sintomatología de la LMP es muy similar a un brote de esclerosis múltiple.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- Natalizumab es un medicamento eficaz en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante muy activa que no han respondido a interferón beta o cuando la enfermedad es grave y empeora de forma muy rápida, existiendo muy pocas alternativas de tratamiento para este tipo de pacientes. Sobre la base de los datos actualmente disponibles, se considera que Tysabri® mantiene un balance beneficio/riesgo favorable en sus indicaciones autorizadas.
- El riesgo de desarrollar LMP parece aumentar a partir de los dos años de tratamiento. Hasta el 20 de enero de 2010 son 31 los casos conocidos de LMP confirmada asociados al uso de natalizumab a nivel mundial, de los cuales 23 pacientes habían recibido Tysabri® durante más de dos años. Se estima que han recibido tratamiento con Tysabri® aproximadamente 60.000 pacientes en todo el mundo desde su autorización.
- El CHMP ha considerado el hecho de que no se dispone medidas para prevenir o tratar la LMP. Por ello es especialmente importante la detección de los síntomas tan pronto como sea posible y suspender la administración de Tysabri®. Las técnicas de eliminación de natalizumab (intercambio plasmático o inmunoadsorción) pueden precipitar la aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS: immune reconstitution inflammatory syndrome), que puede manifestarse tras varios días, semanas o meses.
- Finalmente el CHMP ha recomendado medidas adicionales con objeto de que médicos y pacientes estén alerta sobre la posible aparición de LMP.

Teniendo en cuenta las conclusiones de la revisión llevada a cabo, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

Deben seguirse estrictamente las condiciones de uso de Tysabri® establecidas en la ficha técnica del medicamento.

- **Antes del inicio del tratamiento se debe disponer de una imagen de resonancia magnética como referencia y repetirse anualmente.**
- **Al comenzar el tratamiento es necesario informar a los pacientes sobre el riesgo de LMP y su sintomatología, valorando la conveniencia de continuar el tratamiento en el caso de que este llegue a los dos años de duración.**

- **Debe vigilarse periódicamente la aparición de signos de LMP o de empeoramiento neurológico en los pacientes que reciben Tysabri®. En el caso de aparición de signos de LMP debe interrumpirse el tratamiento vigilar estrechamente la posibilidad de aparición de IRIS, en particular si se realiza intercambio plasmático o inmunoadsorción para eliminar el medicamento.**

BECAPLERMINA (REGANEX®): CONTRAINDICACIÓN EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER, ACTUAL O PREVIO

Después de la revisión de los datos disponibles sobre el riesgo de cáncer en pacientes tratados con becaplermina (Regranex®), se ha contraindicado su uso en aquellos con enfermedades neoplásicas de cualquier tipo o con antecedentes de las mismas. Previamente esta contraindicación se limitaba a neoplasias en el lugar de aplicación o cercanas al mismo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios acerca de las conclusiones de la revisión realizada sobre el riesgo de cáncer en pacientes tratados con becaplermina (Regranex®), llevada a cabo por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Regranex® fue autorizado en 1999 mediante un procedimiento de registro centralizado europeo. Está indicado, junto con otras medidas para el tratamiento adecuado de la herida, para estimular la granulación y por ello la cicatrización en todo su grosor de las úlceras diabéticas neuropáticas crónicas de superficie menor o igual a 5 cm².

Dado que se habían notificado algunos casos de cáncer en pacientes tratados con becaplermina, la Comisión Europea encargó la revisión del riesgo de cáncer en este tipo de pacientes. La conclusión de esta revisión ha sido que becaplermina mantiene un balance beneficio-riesgo favorable en sus indicaciones autorizadas, pero se ha recomendado que los pacientes con cualquier tipo de cáncer preexistente no utilicen el medicamento. Previamente esta restricción de uso se limitaba a neoplasias en el lugar de aplicación del medicamento, o cercanas al mismo.

El CHMP ha revisado los datos disponibles, procedentes de ensayos clínicos, notificación espontánea y un estudio epidemiológico. En este estudio observacional, en el que se comparó pacientes que utilizaban becaplermina con una co-

horte control de pacientes que no utilizaban el medicamento, el riesgo global de desarrollar cáncer no fue diferente entre usuarios y no usuarios de becaplermina. Sin embargo, se observó un aumento de la mortalidad en aquellos pacientes con cáncer que utilizaron tres envases o más del medicamento. No obstante, para valorar esta información, el CHMP ha tenido en cuenta algunas limitaciones de este estudio (fundamentalmente relacionadas con la potencia estadística y con el hecho de que se identificó un número reducido de casos de cáncer).

Por lo anteriormente expuesto, se ha considerado que actualmente no existe una evidencia suficientemente robusta para afirmar, pero tampoco para descartar, que existe una asociación entre el uso de becaplermina y cáncer. En consecuencia, se ha encargado el desarrollo de un nuevo estudio epidemiológico con un diseño más adecuado que permita aclarar esta posible asociación. Mientras tanto, y como medida de precaución, becaplermina no debe utilizarse en pacientes con diagnóstico actual o previo de cualquier tipo de cáncer.

En cuanto la situación en España, según los datos de que dispone la AEMPS, el uso actual de Regranex® en nuestro

país es muy limitado. El Sistema Español de Farmacovigilancia no ha recibido ninguna notificación de sospecha de reacción adversa en España relacionada con becaplermina y cáncer.

Teniendo en cuenta las conclusiones de la revisión llevada a cabo, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **Seguir estrictamente las condiciones de uso de Regranex® establecidas en la ficha técnica del medicamento.**
- **No prescribir Regranex® a pacientes con cualquier tipo de cáncer o con sospecha del mismo.**
- **Recomendar a los pacientes en tratamiento que tienen o han tenido cáncer, consultar a su médico en la próxima cita asistencial sobre las posibles alternativas terapéuticas.**

X JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA

Organizadas por el Centro de Farmacovigilancia de Castilla y León, el Sistema Español de Farmacovigilancia va a celebrar en **Valladolid** los días **30 de septiembre y 1 de octubre de 2010** las **X Jornadas de Farmacovigilancia**. Para obtener más información: <http://www.farmacovigilancia2010.es/>

PARA UN USO MÁS SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS NOTIFIQUE SUS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Centro de Farmacovigilancia de Aragón
Dirección General de Salud Pública
Vía Universitas, 36
50017 Zaragoza

Teléfono: 976 714 557
Correo electrónico: fvigilan@aragon.es

Recuerde que también puede notificar por vía electrónica a través de:

<http://www.saludpublicaaragon.com/>

(en el apartado Farmacovigilancia, Notificaciones/Tarjeta amarilla).

No deje de comunicar porque no esté seguro o porque falte parte de la información.