



CONTENIDO

1. NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS EN LA PÁGINA WEB: CARTAS DE SEGURIDAD E INFORMES MENSUALES.
2. REVISIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS AGONISTAS β_2 DE ACCIÓN LARGA EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA.
3. PROYECTO MULTICÉNTRICO EUDRAGENE: BASES GENÉTICAS DE ALGUNAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.
4. NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS).

1. INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS: Novedades en la página web.

El perfil de seguridad y la información general de los fármacos son aspectos que pueden verse sometidos a continuas variaciones durante la vida clínica de un medicamento. La información generada de la farmacovigilancia proporciona nuevos datos de seguridad que deben ser identificados, evaluados e incorporados a la valoración del balance beneficio/riesgo de los medicamentos, y que además deben ser difundidos entre los profesionales sanitarios implicados en su utilización. Con el fin de contribuir a la difusión de este tipo de información, relacionada con la seguridad de los medicamentos, se ha incluido en la página web www.murciasalud.es/ciems nueva información de seguridad dirigida a profesionales sanitarios: Las cartas de seguridad elaboradas por las compañías farmacéuticas y enviadas a los profesionales sanitarios y los Informes Mensuales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

1.1 Las cartas a los profesionales sanitarios.

Las cartas a los profesionales sanitarios, también conocidas como "Dear Doctor Letters" (DDL) o "Direct Healthcare Professional Communication" (DHPC), son comunicaciones elaboradas por las compañías farmacéuticas, a instancia de las Autoridades Sanitarias o del propio titular de la autorización de comercialización del medicamento implicado, con el fin de comunicar nuevos datos relativos a la seguridad de medicamentos o a la prevención de riesgos a los profesionales sanitarios. La elaboración y difusión de estas cartas viene normalizadas por la legislación de farmacovigilancia (art. 10 RD 1344/2007) y su contenido es revisado y autorizado por la AEMPS. Este tipo de comunicación se diferencia del resto de las enviadas por la compañía farmacéutica incorporando en el sobre un rectángulo de color amarillo en el que figura la siguiente leyenda:

**CONTIENE INFORMACIÓN SOBRE
SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS.**

Texto revisado por la Agencia Española
de Medicamentos y Productos Sanitarios

A través de la página web se pueden consultar todas las cartas de seguridad enviadas desde el año 2007, pudiendo realizar la búsqueda por fechas, principio activo o nombre comercial del medicamento.

1.2 Los Informes Mensuales de Medicamentos.

Estos informes son publicados mensualmente por la AEMPS y contienen, además de información de seguridad, información sobre nuevos medicamentos evaluados por la AEMPS y considerados de interés para los profesionales sanitarios, cambios de especial interés sanitario en medicamentos ya autorizados: nuevas indicaciones con dictamen positivo para su autorización, cambios en las indicaciones de medicamentos ya autorizados, cambios en las condiciones de prescripción y uso de medicamentos ya autorizados, así como otras informaciones de interés. La información de seguridad contenida en estas notas mensuales procede de las Alertas de Seguridad de la AEMPS y de los informes mensuales del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP). Este grupo de expertos se reúne con una frecuencia mensual y está encargado de asesorar sobre la seguridad de los medicamentos autorizados en la Unión Europea, siendo el responsable de evaluar posibles señales de alerta derivadas de la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Estas RAM son extraídas a partir de la base de datos de farmacovigilancia de la Unión Europea, Eudragilance, que recopila los casos que envían los países miembros recibidos a través de sus programas de notificación espontánea, también conocidos como tarjeta amarilla. De esta manera es como la participación de los profesionales sanitarios, mediante la notificación de sospechas de RAM identificadas en su consulta, puede convertirse en una potente herramienta de salud pública, contribuyendo a identificar nuevos problemas de seguridad de los medicamentos; que posteriormente se reflejan en cambios en la ficha técnica, en las condiciones de prescripción o dispensación, en nuevas contraindicaciones, o incluso en la retirada del medicamento.

2. REVISIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS AGONISTAS β_2 DE ACCIÓN LARGA EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA.

Formoterol y salmeterol son dos broncodilatadores selectivos de los receptores β_2 adrenérgicos pulmonares, de acción larga (BAAL); su seguridad en el tratamiento del asma fue revisada en el año 2006 después de que los resultados de varios ensayos clínicos (principalmente el estudio SMART: Salmeterol Multicenter Research Trial¹) sugiriesen un riesgo incrementado de acontecimientos y muertes relacionadas con el asma asociado al uso de salmeterol, en comparación con otros medicamentos antiastmáticos. Después de dicha revisión se actualizaron las fichas técnicas de los medicamentos con salmeterol y formoterol.

Tras esto se han publicado nuevos estudios observacionales, metaanálisis^{2,3} y revisiones Cochrane⁴⁻⁷, entre otros, cuyos resultados apuntan en el mismo sentido. Por ello, y aunque las principales guías clínicas de manejo y tratamiento del asma reflejan claramente que estos medicamentos sólo deben utilizarse cuando el paciente recibe corticoides inhalados (GCI) y no deben administrarse como monoterapia (Guía Española para el Manejo del Asma: GEMA), la AEMPS considera pertinente insistir en las siguientes recomendaciones:

- Formoterol y salmeterol deben ser utilizados de forma concomitante con corticoides inhalados y solamente en el caso de que el uso de estos últimos en monoterapia no controle la sintomatología del paciente.
 - Las combinaciones a dosis fijas de BAAL y GCI deben prescribirse cuando se considere apropiado para mejorar el cumplimiento terapéutico.
 - Los BAAL no deben utilizarse para mejorar la sintomatología del asma inducida por el ejercicio sin el uso regular de GCI.
 - El tratamiento con BAAL no debe iniciarse en pacientes con un deterioro rápido del asma.
 - El tratamiento con BAAL debe iniciarse a dosis bajas y valorarse cuidadosamente la eficacia obtenida antes de decidir un incremento de dosis.
 - Una dosis de 24 mcg de formoterol suele ser suficiente en la mayoría de los pacientes pediátricos. Dosis elevadas deberían utilizarse esporádicamente y sólo cuando el control no se pueda mantener a dosis bajas.
 - El tratamiento debe revisarse regularmente, considerándose el paso al escalón inferior de tratamiento cuando se consigue un control prolongado del asma.
- Se recomienda a los profesionales sanitarios seguir las recomendaciones de tratamiento del asma incluidas en las guías de práctica clínica. La guía GEMA⁸ ha sido revisada recientemente incluyendo las recomendaciones anteriores⁹.

1. Nelson H, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129: 15-26.

2. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S. Metaanalysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 33-42.

3. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodríguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009; 22: 9-19.

4. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; issue 4: CD006923.

5. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; issue 3: CD006363.

6. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; issue 3: CD007949.

7. Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JAE. Long-acting β_2 -agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2007; issue 1: CD001385.

8. Guía Española de Manejo del Asma 2009 (GEMA). Disponible en www.gemasma.com

9. Informe Mensual de la AEMPS, Octubre 2010. Disponible en www.aemps.es/actividad/notaMensual/2010/octubre2010/home.htm

3. PROYECTO MULTICÉNTRICO EUDRAGENE: bases genéticas de algunas reacciones adversas a medicamentos.

El Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia está participando en un estudio europeo, financiado por la Comisión Europea, sobre bases genéticas de algunas reacciones adversas a medicamentos (RAM) llamado EUDRAGENE. El estudio está siendo coordinado en España por el Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid y a nivel europeo por la London School of Hygiene and Tropical Medicine. Se trata de un estudio multicéntrico de casos y controles que pretende recoger, entre todos los países que participan en el proyecto, 500 casos de cada una de las reacciones estudiadas. En España la obtención de los casos se realiza a partir de las notificaciones de reacciones adversas recibidas en los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV) y de otras fuentes como publicaciones, bases de datos de hospitales y otros estudios; por otro lado los controles se seleccionarán a partir de bancos de ADN nacionales.

El objetivo de este estudio es identificar las variantes genéticas que influyen en la susceptibilidad individual a desarrollar algunas RAM con el fin de disponer, en un futuro, de una base de datos genéticos accesible a todos los investigadores interesados en el estudio de los determinantes genéticos de las RAM y que pueda contribuir a obtener fármacos más seguros así como al desarrollo de pruebas que puedan predecir la susceptibilidad individual a sufrir una reacción adversa grave o inesperada, consiguiendo la individualización de los tratamientos farmacológicos.

Las reacciones adversas seleccionadas, por su interés desde el punto de vista genético, son:

- Torsade de Pointes asociado a síndrome de QT largo.
- Miopatías o rabdomiólisis por estatinas y fibratos.
- Roturas tendinosas por fluoroquinolonas.
- Hepatopatías.
- Agranulocitosis.
- Alteraciones psiquiátricas por mefloquina.
- Síndrome de Stevens Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica.

Los CAFV son los encargados de localizar al notificador de la reacción adversa de interés y ofrecerle la posibilidad de participar en el proyecto. Para obtener las muestras de sangre se debe contar con el consentimiento del médico, del paciente, y cumplir con los criterios de inclusión/exclusión establecidos. Hasta enero de 2010 el número total de muestras recogidas en España era de 182.

RAM	Nº Casos
Tosade de Pointes	1
Miopatías y/o rabdomiolisis	45
Roturas tendinosas	9
Hepatopatías	57
Agranulocitosis	37
Alteraciones psiquiátricas	3
Stevens Johnson	9
Total	182

Tabla 1. Casos recogidos a nivel nacional

Desde el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia se han notificado un total de 35 casos susceptibles de estudio, 11 de estos (4 agranulocitosis, 4 hepatopatías, 1 miopatía/rabdomiolisis y 2 Stevens Johnson) se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión establecidos, en un caso de Torsade de Pointes el paciente falleció estando ingresado, y en otro de hepatopatía el paciente no quiso participar. Hasta el momento se han recogido 11 muestras (10 hepatopatías y un Stevens Johnson), y hay otros 11 casos (10 hepatopatías y uno de miopatía y/o rabdomiolisis) actualmente en trámite. Aprovechamos este boletín para solicitar vuestra colaboración en caso de detectarse alguna RAM susceptible de incluir en el estudio.

4. NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS).

A continuación se resumen las notas informativas sobre seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS. Para ampliar la información se pueden consultar las notas completas en www.murciasalud.es/ciems.

4.1. Modafinilo: evaluación de su balance beneficio/riesgo. (2010/09).

Modafinilo (Modiodal®) es un promotor de la vigilia autorizado en España para el tratamiento de la narcolepsia; la aparición de determinadas reacciones adversas (trastornos psiquiátricos y reacciones cutáneas y de hipersensibilidad) relacionadas con este principio activo, así como su uso fuera de indicación y el potencial riesgo de abuso que comporta han llevado al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a realizar una exhaustiva evaluación del balance beneficio/riesgo de este medicamento, concluyéndose de la misma que los beneficios de modafinilo sólo superan a los riesgos para su indicación de narcolepsia, observándose un mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad o cutáneas graves en la población infantil e identificándose además un mayor riesgo cardiovascular asociado a modafinilo. El riesgo de abuso continuará siendo objeto

de especial evaluación y seguimiento.

En consecuencia la AEMPS actualizará la ficha técnica del producto y pone en conocimiento de los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Se prescribirá modafinilo exclusivamente para el tratamiento de la narcolepsia comprobada, con o sin cataplejía, tal y como indica la ficha técnica del medicamento.
- No se debe utilizar modafinilo en niños, mujeres lactantes o embarazadas, pacientes con hipertensión arterial o arritmias cardíacas.
- Se suspenderá y no volverá a administrarse modafinilo si el paciente presenta reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves, o ideas suicidas.
- Se debe utilizar modafinilo con precaución en pacientes con antecedentes previos de psicosis, depresión o manía y en aquellos con historial de abuso de alcohol o drogas.
- Se debe realizar un electrocardiograma basal antes de comenzar a administrar modafinilo. Durante el tratamiento, deberá monitorizarse regularmente la presión arterial y la frecuencia cardíaca de los pacientes.

4.2. Colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación. (2010/11).

La colchicina es un alcaloide del Colchium autumnale L., indicado para el tratamiento de la gota y como cobertura de los tratamientos de la hiperuricemia; en España se encuentra comercializado como Colchicine Houde® o como Colchimax® (en combinación con dicloverina).

La AEMPS ha tenido conocimiento de varios casos graves de sobredosificación accidental con colchicina, dichos casos han sido notificados a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), del ISMP-España y del Programa de Notificación de Errores de Medicación de la Comunidad de Madrid; esto junto a la publicación de casos de sobredosis accidentales o intencionadas asociadas a este principio activo hace necesario recordar a los profesionales sanitarios el riesgo de sobredosis de este medicamento y las medidas necesarias para evitar esta situación, teniendo en cuenta su estrecho margen terapéutico y las posibles interacciones con medicamentos que inhiben su vía metabólica.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Antes de prescribir colchicina el médico debe descartar alteración de la función renal del paciente. Se necesitará un ajuste de la dosis en los casos de insuficiencia renal moderada (Clcr 30-50 ml/min). En caso de Clcr < 30ml/min está contraindicado su uso.
- El tratamiento del ataque agudo de gota, se inicia con la administración de 1 mg de colchicina. Si el alivio del dolor no se consigue, se puede administrar de nuevo 1 mg pasadas una o dos horas después de la primera toma. No se debe administrar más de 2 mg en 24 horas. Se puede continuar la administración hasta 4 días seguidos, pero sin superar la dosis total acumulada de 6 mg durante los 4 días.
- Se desaconseja el uso concomitante de colchicina junto con inhibidores de CYP3A4 o de la glicoproteína-P, ya

que su uso simultáneo elevará los niveles plasmáticos de colchicina e incrementará su toxicidad: antibióticos macrólidos como claritromicina, telitromicina, eritromicina, josamicina; con ketoconazol, itraconazol, fluconazol; indinavir, atazanavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir; diltiazem, verapamilo, zumo de pomelo y otros cítricos amargos. Tampoco debe utilizarse junto con ciclosporina. En casos necesarios se ajustará la dosis de colchicina.

- La colchicina es un medicamento de estrecho margen terapéutico y en sobredosis es muy tóxico, con gran variabilidad en cuanto a la dosis letal, entre 0,5 y 0,8 mg/kg de peso.
- Los síntomas de sobredosificación pueden tardar horas en manifestarse. Por ello, los pacientes que hayan recibido sobredosis requieren una inmediata evaluación médica. En su evolución se distinguen 3 fases: inicialmente se presentan síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal); en la segunda fase aparece fallo multiorgánico con hipotensión, shock cardiogénico, distres respiratorio, insuficiencia renal, daño hepático, afectación del SNC, hipocalcemia y supresión medular, con elevada morbi-mortalidad; finalmente, en una tercera fase, y si se recuperan, presentan, leucocitosis de rebote, estomatitis y caída del cabello.
- Sólo se debe utilizar bajo prescripción médica, explicando claramente al paciente la pauta posológica con el fin de evitar errores en la dosificación.

4.3. Retirada de todos los lotes de Octagamocta® por un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos. (2010/13).

Octagamocta® es un medicamento de uso hospitalario que contiene inmunoglobulinas humanas para administración intravenosa; está indicado como terapia de sustitución en diferentes síndromes de inmunodeficiencia, en enfermedades autoinmunes y en el trasplante alogénico de médula ósea, y ha dejado de estar disponible para su uso en España debido a un incremento significativo de las notificaciones de eventos tromboembólicos (isquemia cerebral y miocárdica, así como trombosis venosa y arterial) asociados al uso de Octagamocta® 50 mg/ml en varios países europeos. A consecuencia el CHMP ha iniciado una investigación tanto de Octagamocta® 50 mg/ml como de Octagamocta® 100 mg/ml, recomendando la suspensión y retirada de ambas.

El uso de inmunoglobulinas, tal y como indican las fichas técnicas, se asocia a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos debido a la hiperviscosidad plasmática, al incremento de la agregación plaquetaria o a la activación de ciertos factores de coagulación, además la propia situación de los pacientes tratados también puede incrementar este riesgo.

La AEMPS, como medida cautelar, ha ordenado la retirada de todos los lotes de Octagamocta® hasta que se esclarezca la situación, por su parte la compañía farmacéutica está evaluando si existe algún problema de calidad que pueda explicar este incremento.

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA.

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y en especial:

- **Reacciones adversas inesperadas** cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- **Reacciones adversas graves**, es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen su discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- **Reacciones adversas a medicamentos nuevos** introducidos hace menos de cinco años en el mercado, **identificados por el triángulo amarillo**.
- **Reacciones adversas a medicamentos autorizados utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas.**
- **Reacciones adversas a medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación.**

Se recuerda el deber de notificar con celeridad al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, incluidas aquellas derivadas de errores de medicación, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla), según el art. 53 de la ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el art. 7 del RD 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 36 66 45/44 - 968 375 266
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas. DL. MU-1834-1993 ISSN: 1135-2647