

BOLETÍN DEL CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA RIOJA

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



ÍNDICE

- ▶ 1 INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL ENTRE BRIVUDINA Y ANTINEOPLÁSTICOS, ESPECIALMENTE 5-FLUOROPIRIMIDINAS.

- ▶ 2 NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS) AGOSTO-DICIEMBRE 2017

1.- INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL ENTRE BRIVUDINA Y ANTINEOPLÁSTICOS, ESPECIALMENTE 5-FLUOROPIRIMIDINAS.

Brivudina (Nervinex®) es un análogo nucleósido de timidina que actúa inhibiendo la replicación de los virus herpes simple tipo 1 y varicela zóster, a través del bloqueo de la ADN polimerasa. Está indicado en el tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes.

El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, preferentemente dentro de las 72 horas siguientes a la aparición de las primeras manifestaciones cutáneas (generalmente inicio del rash) ó 48 horas desde la aparición de la primera vesícula.

Su posología es de un comprimido una vez al día durante 7 días. Tras completar un ciclo de tratamiento (7 días) no debe seguirse un segundo ciclo. Si los síntomas persisten o empeoran durante los 7 días de tratamiento, se debe aconsejar al paciente que consulte a su médico.

Como consta en ficha técnica, su uso está contraindicado en pacientes inmunodeficientes, (por ej. tratamiento con antineoplásticos o inmunosupresores). Asimismo está contraindicado su uso concomitante con 5-fluorouracilo (incluyendo también sus preparaciones tópicas y profármacos, tales como capecitabina, floxuridina, tegafur) u otras 5-fluoropirimidinas tales como el antifúngico flucitosina, debido a la interacción con estos medicamentos, lo que provoca un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas con el riesgo de un desenlace potencialmente fatal.

Brivudina, a través de su principal metabolito bromovinil uracilo, ejerce una inhibición irreversible de la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD), una enzima que regula el metabolismo tanto de los nucleósidos naturales como de medicamentos tipo pirimidina tal como 5-fluorouracilo. Como consecuencia de esta inhibición enzimática, se produce una sobre-exposición y un aumento de la toxicidad del 5-fluorouracilo.

Autores:

Autores: Ana Marauri Baños, Sonia Sáenz de Urturi Bacaicoa, M^a José Aza Pascual-Salcedo, Beatriz Barrio García

Centro de Farmacovigilancia de La Rioja.
Dirección General de Prestaciones y Farmacia

Los síntomas de toxicidad por 5-fluorouracilo son náuseas, vómitos, diarrea y, en muchos casos, estomatitis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de la médula ósea.

La notificación de 6 casos mortales al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H), motivó la emisión de una nota informativa por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en junio de 2012 recordando a los profesionales sanitarios las contraindicaciones de brivudina así como sus precauciones especiales de uso. Un par de meses después, el laboratorio farmacéutico titular de Nervinex® distribuyó una carta de seguridad, alertando asimismo sobre esta interacción.

A pesar de estas medidas, se han notificado otros 7 casos mortales al SEFV-H, por lo que la AEMPS ha emitido otra nota informativa en septiembre de este año alertando del riesgo de esta interacción.

Ante el riesgo de muerte que conlleva esta interacción farmacológica, se considera necesario recordar que: **No debe administrarse brivudina a pacientes en tratamiento con quimioterapia antineoplásica especialmente si están tratados con 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas.**

Es indispensable, antes de prescribir brivudina, que el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni

ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo. En pacientes ya tratados con brivudina, debe respetarse un periodo mínimo de 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina. Como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima DPD antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con Nervinex.

En caso de administración conjunta accidental de brivudina y fluorouracilo, capecitabina o tegafur se debe:

- ✓ Interrumpir la administración de ambos medicamentos.
- ✓ Recomendar una rápida hospitalización
- ✓ Tomar medidas intensivas para reducir la toxicidad de 5-fluorouracilo.
- ✓ Tomar medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación.

Los nombres comerciales de los medicamentos involucrados en esta interacción y disponibles en España son:

- ✓ Brivudina: Nervinex®.
- ✓ Fluorouracilo: Fluorouracilo EFG solución inyectable o para perfusión y Actikerall® para uso tópico.
- ✓ Capecitabina: Capecitabina EFG, Xelcip®, Xeloda® y Zapecine®.
- ✓ Tegafur: Utefos®

No está comercializado en España ningún medicamento con floxuridina o flucitosina como principio activo.

2. NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AEMPS. AGOSTO-DICIEMBRE 2017

CLOZAPINA: MODIFICACIÓN DEL PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

El tratamiento con clozapina presenta riesgo de aparición de neutropenia y agranulocitosis, por lo que durante el mismo es necesario realizar controles hematológicos para detectar alteraciones de la serie blanca precozmente y retirar el tratamiento evitando la aparición de agranulocitosis.

Cuando se autorizó la comercialización de clozapina en 1993, se establecieron condiciones específicas para su prescripción y dispensación, así como el programa de seguimiento de los pacientes, el cual incluía la obligación de los profesionales sani-

tarios de suministrar información sobre la dispensación (por tratarse de un Medicamento de Especial Control Médico) y los resultados de los controles analíticos de los pacientes en tratamiento, que los médicos tenían que enviar periódicamente a la AEMPS.

Además en el momento de la dispensación, el farmacéutico debía verificar la cumplimentación de los controles periódicos en la cartilla del paciente.

La experiencia ha demostrado que estos controles hematológicos son eficaces en la prevención de la aparición de agranulocitosis y sus posibles compli-

caciones y que los médicos prescriptores conocen la obligación de realizarlos tal y como establecen la fichas técnicas de los medicamentos con clozapina.

Por ello, se simplifica el programa de seguimiento, con el objetivo fundamental de reducir la carga burocrática que acarrea, sin por ello dejar de velar por la correcta utilización de los medicamentos que contienen clozapina.

En consecuencia, desde el 4 de octubre de 2017, fecha de la nota informativa de la AEMPS:

- ✓ No es necesario que los médicos prescriptores envíen a la AEMPS los resultados de los controles hematológicos de los pacientes tratados con clozapina, sin embargo esto no exime de realizar los controles y registrarlos en la historia clínica del paciente.
- ✓ Tampoco es necesario que los médicos entreguen la cartilla al paciente en el momento de la prescripción ni solicitarla al mismo para la dispensación en las oficinas de farmacia.
- ✓ Los medicamentos que contienen clozapina siguen teniendo la calificación de medicamentos de especial control médico y, por lo tanto, sujetos a sus requisitos de dispensación.
- ✓ Los laboratorios farmacéuticos titulares de las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contienen clozapina, dejarán de elaborar y distribuir materiales impresos o descargables para su cumplimentación y/o envío postal (impresos de controles analíticos, reacciones adversas y cartilla del paciente).

FINGOLIMOD (▼GILENYA): NUEVAS CONTRAINDICACIONES DE USO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA CARDIACA SUBYACENTE Y RECOMENDACIONES DE REVISIONES DERMATOLÓGICAS

Fingolimod está indicado en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa. Durante la última evaluación periódica de los datos de seguridad de este medicamento, el análisis acumulado de los casos de alteraciones cardíacas ha puesto de manifiesto un destacado número de pacientes que desarrollaron arritmias ventriculares polimórficas tras la administración de fingolimod.

Entre los casos descritos se encuentran cuadros de fibrilación ventricular y de muerte súbita. En los pacientes fallecidos se observó que existían antecedentes personales de algún tipo de patología cardíaca. En base a ello y al objeto de minimizar

el riesgo de aparición de reacciones adversas graves en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, se ha contraindicado la administración de fingolimod en caso de:

- ✓ Pacientes con infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada o insuficiencia cardíaca clase III/IV de la New York Heart Association en los seis meses previos.
- ✓ Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento con antiarrítmicos de la clase Ia o clase III.
- ✓ Pacientes con bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome del seno enfermo, si no portan marcapasos.
- ✓ Pacientes con intervalo QT basal = 500 milisegundos.

Durante esta evaluación también se ha revisado el efecto inmunosupresor de fingolimod. Dentro de dicho contexto, se recuerda a los profesionales sanitarios que tal efecto predispone a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir infecciones, así como al desarrollo de linfomas y de otras neoplasias malignas, especialmente cutáneas. Se han notificado casos de carcinoma de células basales así como de otras neoplasias de la piel entre las que se incluyen: melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de Merkel y sarcomas de Kaposi. Por ello, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- ✓ Vigilar las lesiones cutáneas y llevar a cabo una evaluación de la piel, al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses según criterio médico.
- ✓ Advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Tampoco deberán recibir fototerapia con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

INZITAN® (DEXAMETASONA, TIAMINA, CIANOCOBALAMINA, LIDOCAÍNA): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Inzitan® se autorizó en España en 1968 y contiene la asociación de dexametasona, tiamina, cianocobalamina y lidocaína. Está indicada en el tratamiento sintomático de la patología aguda dolorosa (lumbalgia, ciática, lumbociática), así como neuritis y polineuritis. Es el único medicamento disponible de administración parenteral que contiene esta asociación y no está autorizado en ningún otro país de la Unión Europea.

Recientemente el Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano (CSMH) de la AEMPS ha llevado a cabo una reevaluación del balance beneficio-riesgo de Inzitan®, concluyendo que en los últimos años se ha observado un incremento en el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves de tipo alérgico (fundamentalmente shock anafiláctico, angioedema y dificultad respiratoria) asociadas a su administración. Asimismo se ha concluido que la evidencia científica actual no apoya su uso para las indicaciones recogidas en la ficha técnica.

En consecuencia, el CSMH recomendó suspender la comercialización de Inzitan®, por lo que se procederá a la suspensión de la autorización de comercialización de forma efectiva a partir del 30 de diciembre de 2017, fecha a partir de la cual no se podrá prescribir ni dispensar este medicamento.

CLADRIBINA (LEUSTATIN®, LITAK®): RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Cladribina es un nucleósido análogo de purina indicado actualmente en el tratamiento de la leucemia de células pilosas (indicación autorizada para Leustatin® y Litak®) y leucemia linfocítica crónica (indicación autorizada para Leustatin®).

Cladribina puede producir inmunosupresión y linfopenia prolongada.

penia prolongada.

Se han notificado en la Unión Europea varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al uso de cladribina que cumplen criterios de certeza diagnóstica, y han sido evaluados con los criterios actuales de evidencia de asociación con LMP. De ellos, uno tuvo desenlace mortal con un diagnóstico claro y sin factores de confusión identificados (p. ej. tratamientos concomitantes o patologías que pudieran asociarse a LMP). Se cree que la LMP tiene lugar tras una reactivación del virus JC en el entorno de una inmunodeficiencia severa.

En los casos notificados, el diagnóstico de LMP se realizó desde los 6 meses hasta varios años después de finalizar el tratamiento con cladribina. Adicionalmente, existe una clara plausibilidad biológica ya que la linfopenia prolongada inducida por cladribina es un factor de riesgo potencial de la LMP.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- ✓ Realizar un diagnóstico diferencial ante la posible aparición de LMP en los pacientes que presenten nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los preexistentes.
- ✓ Suspender el tratamiento con cladribina en aquellos pacientes con sospecha de LMP.

*Se puede ampliar la información de todas las notas informativas en la página web de la AEMPS:
<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>*

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que se tenga conocimiento durante su práctica clínica habitual y en especial:

- ✓ Reacciones adversas ocasionadas por medicamentos con principios activos autorizados en los últimos cinco años.
- ✓ Reacciones adversas graves, es decir, que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan la hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento, así como las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.
- ✓ Reacciones adversas inesperadas cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica.

Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se dirigirán a:

CENTRO AUTONÓMICO DE

FARMACOVIGILANCIA DE LA RIOJA

C/ Obispo Lepe, 6. Edificio CARPA (Centro de Alta Resolución San Millán) 26071 LOGROÑO

Tel.: 941 29 99 29. Fax: 941 29 61 34

e-mail: farmacovigilancia@riojasalud.es

NOTIFICACIÓN VIA WEB: www.notificaram.es