



SUMARIO:

- 1.- RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO O DEXIBUPROFENO: RECOMENDACIONES DE USO
- 2.- POMALIDOMIDA (▼IMNOVID®): RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA GRAVE, INSUFICIENCIA CARDIACA Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL
- 3.- RIESGO DE BRADICARDIA SEVERA Y BLOQUEO CARDIACO ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE ▼HARVONI®, Y LA COMBINACIÓN DE ▼SOVALDI® MÁS ▼DAKLINZA®, CON AMIODARONA
- 4.- OTRAS INFORMACIONES SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

1.- RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO O DEXIBUPROFENO: RECOMENDACIONES DE USO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 04/2015)

Tras la revisión europea que se ha realizado acerca del riesgo cardiovascular de ibuprofeno y dexibuprofeno, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular

Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) autorizado para el tratamiento de procesos dolorosos de intensidad leve y moderada, tratamiento de la fiebre y el tratamiento sintomático de procesos reumáticos e inflamatorios. Actúa mediante la inhibición no selectiva de la ciclooxigenasa (COX), reduciendo la síntesis de prostaglandinas. Dexibuprofeno es el enantiómero activo de ibuprofeno y sus usos son equiparables, aunque ambos no son equipotentes.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la revisión acerca del riesgo cardiovascular asociado a la administración por vía sistémica de ibuprofeno. Esta revisión es continuación de las realizadas anteriormente que concluyeron que el uso de los AINE en general se asocia a un pequeño incremento del riesgo cardiovascular (ver Nota Informativa de la AEMPS MUH (FV), 15/2012).

Adicionalmente, el PRAC ha evaluado la potencial interacción entre ibuprofeno/dexibuprofeno y ácido acetilsalicílico (AAS) cuando este último se administra a dosis bajas en prevención cardiovascular.

Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Los datos procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis confirman que la administración de dosis altas de ibuprofeno (iguales o mayores a 2.400 mg/día) se asocian con un mayor riesgo de trombosis arterial, siendo este riesgo equiparable al de los inhibidores de la COX-2 a dosis estándar.
- La información disponible no sugiere que dosis de ibuprofeno de hasta 1.200 mg/día, que son las generalmente utilizadas en su uso como analgésico/antiinflamatorio ocasional o antitérmico, se asocien a un incremento de riesgo cardiovascular.
- Respecto a la potencial interacción con el ácido acetil salicílico, los estudios farmacodinámicos indican que ibuprofeno disminuye el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. Aunque los datos epidemiológicos disponibles hasta la fecha no sugieren que tal interacción resulte clínicamente significativa, no puede excluirse la posibilidad de que el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico se reduzca con la administración regular y continua de ibuprofeno.
- Todas las conclusiones anteriores son igualmente aplicables a dexibuprofeno, teniendo en cuenta que no son equipotentes y 2.400 mg de ibuprofeno equivalen a 1.200 mg de dexibuprofeno.

Respecto al uso actual en España de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno, los datos de prescripción disponibles en la base de datos BIFAP (Base de datos para la investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria), indican que menos del 2% de los pacientes a los que se prescribe ibuprofeno reciben dosis de 2.400 mg/día mientras que para dexibuprofeno, que se utiliza mucho menos que ibuprofeno, la proporción de pacientes a los que se prescribe una dosis alta (1.200 mg/día) es mayor.

De acuerdo a las conclusiones anteriormente expuestas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- En pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular se evitará la administración de:
 - ibuprofeno a dosis altas (2.400 mg diarios o superiores).
 - dexibuprofeno a dosis altas (1.200 mg diarios o superiores).

- Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, principalmente si se requieren dosis altas, se deberán considerar los factores de riesgo cardiovascular del paciente.
- Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. En el caso de utilizar dexibuprofeno, se recuerda que la dosis equivale a la mitad de la dosis de ibuprofeno.

En relación con estas conclusiones, la AEMPS indica a los pacientes usuarios de ibuprofeno y dexibuprofeno lo siguiente:

- No existe riesgo de infarto o trombosis arterial con el uso ocasional de ibuprofeno o si se toman al día 1.200 mg o menos.
- Como con cualquier antiinflamatorio, utilice la dosis más baja que le permita controlar los síntomas durante el menor tiempo posible y siga las instrucciones del prospecto.
- Se aconseja a aquellos pacientes que estén tomando por prescripción médica dosis de 2.400 mg al día o superior de ibuprofeno, y tengan o hayan tenido problemas de corazón graves o trombosis cerebral, que consulten con su médico si deben continuar con el tratamiento en la siguiente visita programada.

NOTA:

- Ibuprofeno: comercializado bajo diversos nombres comerciales y como medicamento genérico.

- Dexibuprofeno: Atriscal®, Seractil®.

Para más información sobre los productos autorizados que contienen ibuprofeno y dexibuprofeno se puede consultar el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS.

2.- POMALIDOMIDA (▼IMNOVID®): RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA GRAVE, INSUFICIENCIA CARDIACA Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 05/2015)

En la revisión periódica de los datos de seguridad de pomalidomida, se ha identificado que puede provocar toxicidad hepática grave, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) e insuficiencia cardiaca. Por ello, la AEMPS, recomienda:

- Monitorizar periódicamente la función hepática de los pacientes durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.
- En caso de que sea necesario iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad cardiaca preexistente o factores de riesgo, vigilar la evolución del paciente y la posible aparición de insuficiencia cardíaca.
- Descartar EPI en caso de inicio repentino o empeoramiento idiopático de los síntomas pulmonares en pacientes en tratamiento con pomalidomida y suspender el tratamiento hasta el diagnóstico definitivo.

Pomalidomida es un agente inmunomodulador que, en combinación con dexametasona, se encuentra indicada en pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En la revisión llevada a cabo como parte del proceso de evaluación periódica de la seguridad de este medicamento, se ha identificado que pomalidomida puede provocar toxicidad hepática grave, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial.

Ya era conocido que pomalidomida puede producir elevaciones de los niveles de alanina-aminotransferasa y bilirrubina. Sin embargo durante la revisión realizada se observaron casos de toxicidad hepática grave, principalmente de hepatitis aguda, que requirieron de la hospitalización del paciente y la suspensión del tratamiento. Según los datos disponibles, parece que los 6 primeros meses de tratamiento es el periodo de mayor riesgo de aparición de reacciones hepáticas graves.

Los casos de insuficiencia cardíaca y acontecimientos relacionados, entre los que se incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y edema agudo de pulmón, tuvieron lugar principalmente en pacientes con patología cardíaca preexistente o factores de riesgos asociados y en la mayoría de los casos se desarrollaron durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida.

Asimismo se observaron casos de EPI y neumonitis. Generalmente la aparición de los síntomas respiratorios tuvo lugar durante los 6 primeros meses de tratamiento con pomalidomida si bien existen casos descritos en los que el cuadro clínico tuvo lugar hasta 18 meses después de haber comenzado el tratamiento. Se ha observado que habitualmente, la EPI desaparece tras la suspensión definitiva de pomalidomida y la administración de terapia con corticoides.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:

- Monitorizar periódicamente la función hepática de los pacientes durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida y posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.
- En caso de que sea necesario el tratamiento en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o con factores de riesgo, vigilar la evolución del paciente o la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.
- Descartar EPI en caso de inicio repentino o empeoramiento de los síntomas pulmonares de pacientes que se encuentren en tratamiento con pomalidomida. El tratamiento con pomalidomida deberá interrumpirse mientras se investiga el cuadro clínico sugestivo y sólo deberá reanudarse tras la evaluación del balance beneficio-riesgo de su reintroducción

La ficha técnica y el prospecto de Inmovid® se actualizarán con esta nueva información y recomendaciones de seguridad.

3.- RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO O DEXIBUPROFENO: RECOMENDACIONES DE USO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 06/2015)

Se han notificado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni® (sofosbuvir y ledipasvir), y la combinación de Sovaldi® (sofosbuvir) y Daklinza® (daclatasvir), en pacientes que se encuentren en tratamiento previo con amiodarona.

En consecuencia, no se recomienda utilizar amiodarona junto con estas combinaciones frente a la hepatitis C, excepto si no es posible el uso de otras alternativas antiarrítmicas. En tal caso, se deberá vigilar estrechamente a los pacientes, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Acaba de finalizar la revisión europea acerca del posible efecto bradicardizante de la administración conjunta de determinadas combinaciones de medicamentos frente a la hepatitis C con amiodarona.

En concreto y hasta abril de 2015, se han notificado un total de ocho casos de bradicardia severa o bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni® (sofosbuvir y ledipasvir), y con la combinación de Sovaldi® (sofosbuvir) y Daklinza® (daclatasvir), en pacientes que se encontraban en tratamiento previo con el citado antiarrítmico. En tres de estos casos se estaba administrando amiodarona y Harvoni® y en los cinco restantes amiodarona más una combinación de Sovaldi® y Daklinza®. Uno de los ocho pacientes falleció a causa de una parada cardiaca y dos precisaron de la implantación de un marcapasos.

En todos los casos, el inicio de la bradicardia tuvo lugar dentro de las primeras 24 horas después de instaurar el tratamiento frente a la hepatitis C. En dos pacientes la reintroducción de la terapia antiviral en el contexto del tratamiento continuado con amiodarona provocó la recurrencia de la bradicardia. En un paciente la reintroducción del tratamiento frente a la hepatitis C después del primer episodio dio lugar a un nuevo cuadro de bradicardia a pesar de haber retirado la amiodarona 8 días antes, pero no volvió a recurrir cuando se reintrodujo el tratamiento frente a la hepatitis C 8 semanas después de retirar el antiarrítmico.

El mecanismo de acción subyacente no ha podido establecerse. Se están investigando casos adicionales que implican el uso combinado de sofosbuvir con diferentes antivirales de acción directa como daclatasvir o ledipasvir, así como otros en los que los pacientes no se encontraban en tratamiento con amiodarona.

En base a lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Realizar seguimiento de aquellos pacientes en tratamiento con amiodarona a los que se les instaure terapia concomitante con Harvoni® o con una combinación de Sovaldi® y Daklinza®. Asimismo y dada la prolongada vida media de este antiarrítmico, se deberá vigilar también a aquellos pacientes que inicien terapia con los citados antivirales y hayan suspendido amiodarona en los meses previos.

- En pacientes que se encuentren en tratamiento con Harvoni® o con una combinación de Sovaldi® y Daklinza®, administrar amiodarona, sólo si otros antiarrítmicos están contraindicados o no han sido tolerados por el paciente.
- Si su administración es inevitable, los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados, especialmente durante la primera semana de tratamiento. A aquellos que presenten alto riesgo de desarrollar bradicardia se les realizará la monitorización en un entorno clínico apropiado, durante las 48 horas posteriores a la instauración concomitante de amiodarona.
- Informar a los pacientes que se encuentren en tratamiento con amiodarona y Harvoni® o con amiodarona más Sovaldi® y Daklinza® acerca del riesgo de bradicardia, y advertirles de que deben consultar con un médico, en caso de experimentar síntomas sugestivos.

Las fichas técnicas de Harvoni®, Sovaldi® y Daklinza® se actualizarán para incluir la información que acaba de mencionarse.

4.- OTRAS INFORMACIONES SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS (BOLETINES MENSUALES DE LA AEMPS)

Durante los meses de Abril y Mayo de 2015, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado en su página web (www.aemps.gob.es) los Boletines Mensuales de la AEMPS correspondientes a dichos meses, donde, entre otras informaciones, se recoge toda aquella información relevante de seguridad de los medicamentos que no hayan sido objeto de Notas Informativas oficiales o de Cartas dirigidas a los Profesionales Sanitarios remitidas por los TAC.

4.1.- Fingolimod (Gilenya®): primer caso notificado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en un paciente con esclerosis múltiple en tratamiento con fingolimod, sin tratamiento previo con natalizumab ni otros medicamentos inmunosupresores.-

A través de esta carta, se ha informado a los profesionales sanitarios del primer caso notificado de LMP en un paciente con esclerosis múltiple en tratamiento con fingolimod, que no había sido tratado previamente con natalizumab (Tysabri) ni con otros medicamentos inmunosupresores. La sospecha de LMP se estableció tras la realización de una resonancia magnética cerebral de rutina. El diagnóstico se confirmó posteriormente con la detección mediante PCR cuantitativa, de ADN del virus JC en el líquido cefalorraquídeo. El tratamiento con fingolimod fue suspendido inmediatamente y hasta la fecha, el paciente no ha experimentado ningún signo ni síntoma clínico relacionado con la LMP. Se recomienda vigilar el posible riesgo de desarrollo de LMP en pacientes tratados con fingolimod. En caso de aparición de la enfermedad, se debe suspender el tratamiento de forma permanente.

4.2.- Hipertensión arterial pulmonar asociada a la administración de Interferón alfa y beta.-

Como consecuencia de una señal de seguridad generada en Francia en base a casos notificados, que relacionaba la administración de interferón alfa y beta con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar, se inició a nivel europeo, una revisión de la información disponible sobre este asunto. Durante el proceso fueron evaluados todos los casos notificados desde la comercialización, así como la totalidad de la información disponible procedente de la literatura publicada y de los datos clínicos y no clínicos del producto. En base a toda esta información el PRAC concluyó que con la evidencia científica disponible no se puede excluir una relación de causalidad entre el uso de interferones e hipertensión pulmonar arterial.

4.3.- Trabectedina y riesgo de fuga capilar.-

El síndrome de fuga capilar (SFC) es un trastorno muy poco frecuente caracterizado por ataques de extravasación plasmática y colapso vascular (hipotensión), acompañado de hemoconcentración e hipoalbuminemia. Los episodios varían en gravedad y frecuencia y pueden ser mortales. El PRAC (Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) ha revisado la información procedente de notificación espontánea, ensayos clínicos y publicaciones en la literatura científica sobre la aparición de SFC en pacientes tratados con el agente antineoplásico trabectedina (Yondelis). Con la evidencia disponible, se ha concluido que existe una posible relación de causalidad entre la aparición de SFC y la administración de trabectedina y que debe informarse de ésta a los profesionales sanitarios a través de la ficha técnica del producto.

4.4.- Eventos cardiovasculares asociados a la administración de medicamentos con alto contenido en sodio.-

A raíz de un estudio publicado en 2013 que mostraba la relación entre sodio y problemas cardiovasculares y en particular hipertensión arterial, se inició una revisión del posible impacto del contenido de sodio como excipiente de los medicamentos para mejorar su solubilidad (en general preparados efervescentes, dispersables o para preparar soluciones). Una vez finalizada dicha revisión, el PRAC acordó que los medicamentos con alto contenido en sodio, definido como una dosis diaria igual o superior a 17 mmol (20% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS), y que se emplean en tratamientos a largo plazo (> 1 mes) o se usan habitualmente (más de dos días a la semana), deben tener claramente especificado que se trata de medicamentos con un alto contenido en sodio. Dicha información se considera relevante para aquellos pacientes que siguen dietas bajas en so-dio. La advertencia permitirá a los profesionales sanitarios y a los pacientes elegir el tratamiento más adecuado en función de su riesgo cardiovascular individual y de la disponibilidad de formulaciones bajas en sodio. La información en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos afectados por los criterios mencionados, serán actualizados en un periodo máximo de 12 meses a partir de la publicación de nueva guía de excipientes.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM MEDIANTE TARJETA AMARILLA

¿QUÉ NOTIFICAR?

1. Cualquier sospecha de reacción adversa de los medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado).
2. Del resto de medicamentos, interesa especialmente:
 - las reacciones no descritas previamente en su ficha técnica
 - las reacciones graves, es decir, aquellas que hayan provocado fallecimientos, ingresos hospitalarios o incapacidades de cualquier tipo
 - las acontecidas en los grupos de población más vulnerables: niños, ancianos, embarazadas
 - las provocadas por las vacunas
 - las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (incluyendo las causadas por uso fuera de las indicaciones aprobadas o por errores de medicación).

¿COMO NOTIFICAR?

- Directamente a su servicio de farmacia mediante la “tarjeta amarilla” de cumplimentación manual.
- De manera electrónica en www.ceuta.es/sanidad o en <https://www.notificaRam.es>

¿DONDE CONSEGUIR LA TARJETA AMARILLA?

- En el Servicio de Farmacia de la Consejería de Sanidad y Consumo
- En el Servicio de Farmacia de su ámbito profesional
- En los Colegios Oficiales de la rama sanitaria
- En www.ceuta.es/sanidad

NOTIFIQUE TODAS LAS RAM DE MEDICAMENTOS CON ESTE PICTOGRAMA (▼) DELANTE DEL NOMBRE

- Todas las Notas informativas sobre seguridad en medicamentos están disponibles en <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>
Los informes mensuales de medicamentos de la AEMPS y las fichas técnicas están en:
<http://www.aemps.gob.es>
- Las cartas de los TAC pueden ser consultadas en:
http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm



Ciudad Autónoma de Ceuta
Consejería de Sanidad y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia

Consejo de Redacción: Mauricio Vázquez Cantero; Ana Isabel Rivas Pérez
Tfno: 856200680; **Fax:** 856200723
E-mail: boletin@ceuta.es **Web:** www.ceuta.es/sanidad

Edita: Consejería de Sanidad y Consumo
I.S.S.N: 1988-8880. **Depósito Legal:** CE.95-2007